



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.: 17201

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για τις μορφές: **1. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 250mg/tab**
2. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500mg/tab

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

A.1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για τις μορφές: **1. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 250mg/tab**
2. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500mg/tab

ορίζεται ως εξής:

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 250 ή 500mg κλαριθρομυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς, σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω, 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. Για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα.

- λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανόμενης 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.
- λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας) (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*)
- εκρίζωση του *Helicobacter pylori* για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφόσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης
- οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνήθης συνιστώμενη δόση κλαριθρομυκίνης σε ενήλικες και παιδιά 12 ετών και άνω, είναι ένα δισκίο των 250 mg δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 14 ημέρες, εξαιρουμένης της θεραπείας της πνευμονίας από την κοινότητα και της ρινοκολπίτιδας η οποία απαιτεί 6 έως 14 ημέρες.

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια

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

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

Στις γενικευμένες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια σε ασθενείς με AIDS, η θεραπεία συνεχίζεται όσο διατηρείται το κλινικό και βακτηριολογικό όφελος. Η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιμυκοβακτηριδιακούς παράγοντες.

Η θεραπεία άλλων λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια πλην της φυματίωσης παρατείνεται όσο κρίνεται αναγκαίο από το θεράποντα γιατρό.

Δοσολογία στην εκρίζωση του *Helicobacter pylori*

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα είναι τα ακόλουθα:

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 20 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 7 ημέρες.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

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

Δοσολογία στις Οδοντογενείς Λοιμώξεις

250 mg κλαριθρομυκίνη δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

Νεφρική Δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι περιεκτικότητες των δισκίων 250 και 500 mg δε χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Παιδιά 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 κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγηθεί η παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης (κοκκία για πόσιμο εναιώρημα).

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 ακόλουθα φάρμακα αντεδείκνυται: 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 όλυρας (π.χ. εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη) αντεδείκνυται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με από του στόματος μιδαζολάμη αντεδείκνυται (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 αντεδείκνυται

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 μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με μειωμένη 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 συμβουλευούνται 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.

Η χρήση οποιασδήποτε αντιμικροβιακής θεραπείας, όπως είναι η κλαριθρομυκίνη, μπορεί να επιλεγεί για τη θεραπεία λοίμωξης από *Helicobacter pylori* για οργανισμούς που αναπτύσσουν αντοχή στα φάρμακα.

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 ένταση, από μέτρια διάρροια έως κολίτιδα με μοιραία έκβαση. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλει 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 μικροβιολογική εξέταση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλισμό θα πρέπει να αποφεύγονται.

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης, όταν συγχωρηγείται 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 αντενδίδνεται (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 υπομαγνησιαιμία. 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 αντενδίδνεται (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 φλυκταίνωση (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 ως προς το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες)

Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδίδνεται (βλ. παράγραφο 4.3). Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με άλλες στατίνες. Αναφορές ραβδομυόλυσης 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 σουλφονουριδίες) 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 συγχωρηγείται με βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το INR και οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η χρήση των ακόλουθων φαρμάκων αντενδίδνεται 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 συμπεριλαμβανομένης 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 συγχωρήγηση 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. Αντενδίδνεται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.3).

Από στόματος μιδαζολάμη

Όταν η μιδαζολάμη συγχωρηγείται 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, φαινυτοΐνη, 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 κυτοχρώματος 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)-υδροξυ-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.

Ετραβιρίνη

Η έκθεση της κλαριθρομυκίνης μειώθηκε με την ετραβιρίνη. 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.

ΡΙΤΟΝΑΒΙΡΗ

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 δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία 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 συγκέντρωσης του φαρμάκου, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει αμφότερες τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχωρηγούμενου 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 CYP3A 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 ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, 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, αλλά δεν περιλαμβάνονται μόνο αυτά στη λίστα.

Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισοενζύμων εντός του συστήματος 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 συγχωρηγήθηκε με κλαριθρομυκίνη.

Σιδελναφίλη, 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 συγχωρήγηση της κλαριθρομυκίνης με σιδελναφίλη, ταδαλαφίλη ή βαρδεναφίλη είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Μείωση της δοσολογίας της σιδελναφίλης, της ταδαλαφίλης και της βαρδεναφίλης πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν τα φάρμακα αυτά συγχωρηγούνται 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.

Tolterodine 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 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 συγχωρηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης. Εάν συγχωρηγούνται 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 με την κλαριθρομυκίνη.

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, 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. 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, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp 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 ενηλίκους 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 διδεοξυϊνόςίνη. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν είναι πιθανή όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται ενδοφλεβίως.

Φαινυτοΐνη 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. φαινυτοΐνη 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 δοσολογίας 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 θα πρέπει να συγχωρηγούνται 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 επίδραση στις τιμές AUC και C_{max} της σακουιναβίρης, σε σταθερή κατάσταση, οι οποίες ήταν κατά 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν η σακουιναβίρη χορηγήθηκε μόνη 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 δοσολογίας 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 4.5).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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, ίλιγγου, σύγχυσης και αποπροσανατολισμού λόγω 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 δισκία άμεσης αποδέσμευσης.

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 του κόλπου	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία, ουδετεροπενία ^{***} , Ηωσινοφιλία ^{***}	Ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ⁵			Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Ανορεξία, μειωμένη όρεξη	

Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Άγχος	Ψυχωσική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογικά όνειρα, μανία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Δυσγευσία, κεφαλαλγία,	Ζάλη, υπνηλία, τρόμος	Σπασμός, αγευσία, παροσμμία, ανοσμμία, 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, διάταση της κοιλίας ^{***} , δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ερυγή, μετεωρισμός	Οξεία παγκρεατίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές	Χολόσταση ^{***} , ηπατίτιδα ^{***} , αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη ^{***}	Ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος χολοστατικός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, υπεριδρωσία	Κνησμός, κνίδωση	Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. οξεία γενικευμένη <u>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				Ραβδομυόλυση ^{**} , μυοπάθεια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Αίσθημα κακουχίας ^{***} , εξασθένιση, θωρακικό άλγος ^{***} ,	

			ρίγη ^{***} , κόπωση ^{***}	
Παρακλινικές εξετάσεις			Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη ^{***} , γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη ^{***}	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 Δισκία Άμεσης Αποδέσμευσης

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 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).

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 οποιεσδήποτε 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, υποκαλσιμία 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 τόσο των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς όσο 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) 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* και *Mycoplasma pneumoniae*. Στοιχεία in vitro και in vivo δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών. Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο. Τα δεδομένα in vitro δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα μη ζυμούντα τη λακτόζη Gram αρνητικά δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσοτέρων 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 σταφυλόκοκκου 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. influenza* αναλόγως των βακτηριδιακών στελεχών.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα ζώων με λοίμωξη. 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 ζώνης δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηριδίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15 mcg κλαριθρομυκίνης για τις δοκιμασίες ευαισθησίας (Kirby-Bauer diffusion test). Οι ερμηνείες συσχετίζουν τις διαμέτρους των ζωνών αναστολής του δίσκου ευαισθησίας με τις τιμές MIC της κλαριθρομυκίνης. Οι MIC προσδιορίζονται βάσει των μεθόδων διαλυτοποίησης με ζωμό κρέατος και άγαρ.

Με τη μέθοδο αυτή, ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος", σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός 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 $\mu\text{g/ml}$ του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Κλινικές μελέτες

Το ελικοβακτηρίδιο πυλωρού (*Helicobacter pylori*) συσχετίζεται στενά με το πεπτικό έλκος. Στο έλκος δωδεκαδακτύλου, η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο πυλωρού ανέρχεται στο ποσοστό του 90%. Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου πυλωρού μειώνει σημαντικά τη συχνότητα υποτροπής του έλκους του δωδεκαδακτύλου και την ανάγκη μακροχρόνιας αντιεκκριτικής θεραπείας.

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα σε δωδεκαδακτυλικό έλκος

Σε μια απόλυτα ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. pylori*, έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg 2 φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000 mg 2 φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 20 mg ημερησίως ή 20 mg 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες ή για 7 ημέρες ή κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες. Επετεύχθη εκρίζωση του *H. pylori* στο 90% των ασθενών που έλαβαν την τριπλή θεραπεία έναντι 60% των ασθενών που έλαβαν τη διπλή θεραπεία.

Σε μια ανεξάρτητη μελέτη, ασθενείς με λοίμωξη από *H. pylori* έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg 2 φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg 2 φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα (ομάδα Α) ή ομεπραζόλη 20 mg 2 φορές την ημέρα (Ομάδα Β) για επτά ημέρες. Στους ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, παρατηρήθηκε εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε 86% (95% CI = 69-95) στην ομάδα Α και 75% (95% CI = 62 έως 85) στην ομάδα Β, χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική.

Σε μια ανοιχτή μελέτη για το *H. pylori* ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή μη ελκωτική δυσπεψία (NUD) έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα, λανσοπραζόλη 30 mg 2 φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα για δέκα ημέρες. Σε μια ανάλυση όλων των ασθενών που έλαβαν αγωγή το *H. pylori* εκριζώθηκε στο 91% των ασθενών.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Σε 4 καλά ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. pylori* έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες και ακολούθως ομεπραζόλη 40 mg (μελέτη Α) ή 20 mg την ημέρα (μελέτες Β, C & D) για επιπλέον 14 ημέρες. Σε κάθε ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν μόνο την ομεπραζόλη για 28 ημέρες. Στη μελέτη Α διαπιστώθηκε εκρίζωση του *H. pylori* σε ποσοστό πάνω από 80% στους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη με ομεπραζόλη και μόνο σε ποσοστό 1% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο την ομεπραζόλη. Στις μελέτες Β, C & D, το μέσο ποσοστό εκρίζωσης ήταν μεγαλύτερο από 70% (κλινικά αξιολογήσιμη ανάλυση) στους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη, και μικρότερο από 1% στους ασθενείς που έλαβαν την ομεπραζόλη μόνο. Σε κάθε μελέτη, το ποσοστό υποτροπής των ασθενών στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία υπήρξε σημαντικά μικρότερο στις ομάδες ασθενών υπό κλαριθρομυκίνη και ομεπραζόλη σε σύγκριση με τις ομάδες υπό ομεπραζόλη μόνο.

Σε μία τυφλή για τον ερευνητή μελέτη, ασθενείς με λοίμωξη από *H. pylori* έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα σε συνδυασμό με λανσοπραζόλη 60mg/ημέρα σε μονές ή διηρημένες δόσεις για 14 ημέρες. Το συνδυασμένο ποσοστό εκρίζωσης ήταν πάνω από 60%.

Άλλα θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

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

- Clarithromycin με bismuth subsalicylate και ranitidine
- Clarithromycin με metronidazole και omeprazole ή lansoprazole

Η έρευνα συνεχίζεται και με άλλες δραστικές ουσίες σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα έχει μελετηθεί διεξοδικά σε διάφορα είδη ζώων και σε ενήλικες και απεδείχθη ότι είναι μη γραμμική. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη απορροφάται εύκολα και γρήγορα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως του 50%. Δεν διαπιστώθηκε συσσώρευση ή τροποποίηση του μεταβολισμού της σε κανένα είδος ζώων κατά τις πολλαπλές χορηγήσεις. Η λήψη τροφής λίγο πριν από τη χορήγηση αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κλαριθρομυκίνης κατά 25%. Τελικά, αυτή η αύξηση είναι αμελητέα και θα πρέπει να είναι μικρής κλινικής σημασίας εφόσον η κλαριθρομυκίνη χορηγείται στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα. Άρα η κλαριθρομυκίνη θα μπορούσε να χορηγηθεί είτε παρουσία είτε απουσία τροφής.

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 ως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml ερμηνεύεται πιθανώς ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης, αλλά, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

In vivo

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

Υγιείς εθελοντές

Με 250 mg δύο φορές την ημέρα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 2-3 ημέρες και είναι κατά μέσον όρο 1 mcg/ml για την κλαριθρομυκίνη και 0,6 mcg/ml για την 14-OH-clarithromycin. Η βιολογική ημιπερίοδος ζωής για τη μητρική ουσία και το μεταβολίτη είναι 3-4 ώρες και 5-6 ώρες, αντιστοίχως. Με 500 mg δύο φορές την ημέρα, η C_{max} της κλαριθρομυκίνης και 14-OH-clarithromycin σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν με την πέμπτη δόση. Μετά την πέμπτη και την έβδομη δόση η C_{max} κλαριθρομυκίνης και 14-OH-clarithromycin σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι της τάξεως των 2,7 με 2,9 mcg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml αντιστοίχως. Σ'αυτή τη δοσολογία, ο χρόνος ημιζωής της μητρικής ουσίας είναι 4,5 με 4,8 ώρες και της 14-OH-clarithromycin είναι 6,9 με 8,7 ώρες. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι στάθμες της 14-OH-clarithromycin δεν αυξάνονται κατ'ανάλογο τρόπο με την αύξηση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης ενώ ο προφανής χρόνος

ημιζώης τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της, δείχνει αυξητική τάση σε μεγαλύτερες δοσολογίες. Αυτή η μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με τη γενική ελάττωση του σχηματισμού προϊόντων 14-υδροξυλίωσης και N-απομεθυλίωσης σε μεγαλύτερες δοσολογίες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της κλαριθρομυκίνης υπόκειται σε κορεσμό σ' αυτές τις υψηλές δοσολογίες.

Κατά τη χορήγηση ως μονοθεραπείας στη δοσολογία των 1500 mg την ημέρα σε τρεις δόσεις, η κλαριθρομυκίνη έδειξε σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μια μέση C_{max} και C_{min} μεγαλύτερη κατά 31% και 119% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν για τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις που είχε μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες. Επίσης η AUC_{0-24} υπήρξε κατά 65% μεγαλύτερη με τη δοσολογία των 1500 mg σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg σε δύο δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του T_{max} και χρόνου ημίσειας ζωής της κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 1500 mg την ημέρα σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις. Μετά τη χορήγηση σε ενήλικες εφ' άπαξ δόσεων από το στόμα 250 mg ή 1200 mg η απομάκρυνση της κλαριθρομυκίνης από τα ούρα αντιστοιχεί στο 37,9% της μικρότερης δόσης και στο 46,0% της μεγαλύτερης. Η αποβολή της κλαριθρομυκίνης από τα κόπρανα είναι 40,2% και 29,1% (συμπεριλαμβάνεται ένας ασθενής με μόνο ένα δείγμα κοπράνων που περιείχε 14,1%) αντιστοίχως.

Ασθενείς

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

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

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250 mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μία επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

Νεφρική ανεπάρκεια

Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη πολλαπλών δόσεων με δισκία κλαριθρομυκίνης των 500 mg, με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε άτομα με ακέραια νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τα επίπεδα πλάσματος, ο χρόνος ημιζώης, η C_{max} και η C_{min} καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-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. 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 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 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.

Λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*

Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στον ορό του αίματος και του 14-ΟΗ-μεταβολίτου σε σταθεροποιημένη κατάσταση, που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση δοσολογίας των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και στους υγιείς εθελοντές. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στις συνήθεις δόσεις. Σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις και σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι τιμές C_{max} κυμάνθηκαν μεταξύ 2 και 4 mcg/ml, και 5 έως 10 mcg/ml στις αντίστοιχες δοσολογίες της κλαριθρομυκίνης των 1000 και 2000 mg την ημέρα που χορηγήθηκαν σε δύο δόσεις. Ο χρόνος ημιζωής παρουσίασε αυξητική τάση στις μεγαλύτερες αυτές δόσεις σε σύγκριση με αυτή που παρατηρείται με τις συνήθεις δόσεις σε υγιή άτομα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος και ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής της κλαριθρομυκίνης που παρατηρούνται στις δόσεις αυτές συμφωνούν με τη γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

Ταυτόχρονη χορήγηση με ομεπραζόλη

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

Στην ίδια μελέτη όταν χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40 mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και AUC_{0-24} της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση AUC_{0-24} της ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και ο μέσος χρόνος ημιζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγησή της με κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση της ομεπραζόλης μόνης. Κατά τη χορήγησή της με την ομεπραζόλη και σε σταθεροποιημένη κατάσταση η C_{max} , C_{min} και AUC_{0-8} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκαν κατά 10%, 27% και 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές που επετεύχθησαν κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμη και χρόνια τοξικότητα

Έγιναν μελέτες σε ποντικούς, επίμους, σκύλους και/ή πιθήκους με χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Η διάρκεια της χορήγησης κυμαινόταν από μία εφάπαξ δόση μέχρι επανειλημμένες ημερήσιες χορηγήσεις επί 6 συνεχείς μήνες.

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντικούς και επίμους έδειξαν μια περίπτωση θανάτου ενός επίμους αλλά κανένα θάνατο στα ποντίκια κατά τη χορήγηση από το στόμα 5 g/kg /Β.Σ. Συνεπώς η μέση θανατηφόρος δόση ήταν πάνω από τα 5 g/kg που είναι η μέγιστη δόση που είναι δυνατόν να χορηγηθεί.

Καμιά δυσμενής επίδραση δεν αποδόθηκε στην κλαριθρομυκίνη σε πιθήκους που έλαβαν 100 mg/kg την ημέρα επί 14 συνεχείς ημέρες ή 35 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις σε επίμους που έλαβαν 75 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα, 35 mg/kg την ημέρα επί 3 μήνες ή 8 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες. Οι σκύλοι ήταν πιο ευαίσθητοι στην κλαριθρομυκίνη. Ανέχθηκαν 50 mg/kg την ημέρα επί 14 ημέρες, 10 mg/kg την ημέρα επί 1 και 3 μήνες και 4 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες χωρίς δυσμενείς επιδράσεις.

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

Το κύριο όργανο-στόχος στις τοξικές δόσεις σε όλα τα είδη των πειραματόζωνων ήταν το ήπαρ. Η ηπατοτοξικότητα σε όλα τα είδη διαπιστώθηκε με την πρόωρη αύξηση των συγκεντρώσεων της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης, και/ή της γαλακτικής δευδρογενάσης. Η διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε επάνοδο προς τις φυσιολογικές τιμές αυτών των συγκεκριμένων παραμέτρων.

Άλλα όργανα που προσεβλήθησαν αλλά σπανιότερα στις διάφορες μελέτες, ήταν το στομάχι, ο θύμος και άλλοι λεμφοειδείς ιστοί, καθώς και οι νεφροί. Επιπεφυκίτις και δακρύρροια παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους μετά από σχεδόν θεραπευτικές δόσεις. Στις μαζικές δόσεις των 400 mg/kg την ημέρα, μερικοί σκύλοι και πίθηκοι παρουσίασαν θολερότητα και/ή οίδημα του κερατοειδούς.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση

Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, το τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε επίμους Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως) μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μια μελέτη σε κυνολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση. Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε επίμους 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 κυμαίνόμενη επίπτωση λυκοστόματος (3-30%) μετά από δόσεις 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg 2 φορές την ημέρα). Οι ανωμαλίες αυτές δεν διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις 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 τερατογενετική επίδραση.

Έχειδειχθεί 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. 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 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 κλινική ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε επίμους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια θεραπευτική δόση στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην 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 συκέντρωση των 50 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

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

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
8. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

A.2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για τις μορφές: **1. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 250mg/tab**
2. Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500mg/tab

ορίζεται ως εξής:

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 250&500mg

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 τους 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 Όνομα Προϊόντος ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτό μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

- Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία)
- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτιδα, ιγμορίτιδα)
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας)
- Συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυμακικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφειλόμενων σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium* ή *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*)
- Εκρίζωση του *Helicobacter pylori* για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδάκτυλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφόσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης
- Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Όνομα Προϊόντος

Μην πάρετε το Όνομα Προϊόντος

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6.).
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, 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 αναγωγής του HMG-CoA (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

- Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού
- Σε περίπτωση ηπατικής νόσου
- Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με Όνομα Προϊόντος, χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων
- Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας
- Σε περίπτωση υπομαγνησιαιμίας (παθολογικά χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα)
- Σε περιπτώσεις επίμονης διάρροιας
- Σε περίπτωση σοβαρής και παρατεταμένης λοίμωξης

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

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 αναγωγής του HMG-CoA (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, φαινυτοΐνη, 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
- Φλουконаζόλη
- Ριτοναβίρη

Εάν πάσχετε από μειωμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε παράλληλα θεραπεία με ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη ενημερώστε το γιατρό σας, γιατί μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή 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, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδα, 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
- σιδελναφίλη, 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)
- ιτρακοναζόλη
- σακουιναβίρη

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

Το Όνομα Προϊόντος με τροφή, ποτό και οινόπνευματώδη

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.

Όλες οι λοιμώξεις στις οποίες ενδείκνυται η κλαριθρομυκίνη, εκτός αυτών που αναφέρονται στη συνέχεια

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του Όνομα Προϊόντος είναι 250 mg (1 δισκίο των 250 mg) δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 6 έως 14 ημέρες. Οι δόσεις λαμβάνονται πρωί και βράδυ.

Αν υποφέρετε από νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min) η δοσολογία του Όνομα Προϊόντος μειώνεται στο ήμισυ, δηλ. 250 mg μια φορά την ημέρα ή 250 mg δύο φορές την ημέρα σε βαρύτερες λοιμώξεις και η θεραπεία δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες.

Οι περιεκτικότητες των δισκίων 250 και 500 mg δε χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδιο

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριδιακά φάρμακα. Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες με γενικευμένη ή εντοπισμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. Kansasi*) είναι 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία συνεχίζεται όσο διατηρείται η κλινική βελτίωση. Οι δόσεις λαμβάνονται πρωί και βράδυ.

Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Το Όνομα Προϊόντος 500 mg (2 δισκία των 250 mg ή 1 δισκίο των 500 mg) δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 20 mg 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Το Όνομα Προϊόντος 500 mg (2 δισκία των 250 mg ή 1 δισκίο των 500 mg) δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 7 ημέρες.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι κλαριθρομυκίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα, για 14 ημέρες, σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης.

Οδοντογενείς Λοιμώξεις

250 mg κλαριθρομυκίνη δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

Ο γιατρός σας θα επιλέξει το θεραπευτικό σχήμα που ταιριάζει στην περίπτωση σας.

Ακόμα και αν η κατάσταση της υγείας 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.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Όνομα Προϊόντος από την κανονική

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. 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.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ενημερώστε το γιατρό σας ή το Κέντρο Δηλητηριάσεων, τηλ.: 210 7793 777 Αθήνα.

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 αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

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

Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις 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:

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

Όταν συγχορηγείται η κλαριθρομυκίνη με ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης.

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 Όνομα Προϊόντος για μεγάλη διάρκεια, πρέπει να υπόκεινται 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 μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε 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. Περιεχόμενο 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

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

B.1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την μορφή: **Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 500mg/tab** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 500 mg Κλαριθρομυκίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς, σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω, 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. Για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από την 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 πενικιλλίνη. 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.

- λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1 σχετικά με τις δοκιμές ευαισθησίας).

Το Όνομα Προϊόντος ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά 12 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνήθης συνιστώμενη δοσολογία της κλαριθρομυκίνης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών ή μεγαλύτερα, είναι ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 500 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή. Σε βαρύτερες λοιμώξεις, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 1000 mg μία φορά την ημέρα (2 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 500 mg). Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 14 ημέρες, εξαιρουμένης της θεραπείας της πνευμονίας από την κοινότητα και της ρινοκολπίτιδας που απαιτούν θεραπεία 6 έως 14 ημέρες.

Νεφρική Δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min), η συνήθης συνιστώμενη δόση της κλαριθρομυκίνης είναι 250 mg μία φορά την ημέρα. Επειδή το δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης δεν μπορεί να διαιρεθεί, σε αυτούς τους ασθενείς μπορούν να χορηγηθούν τα δισκία κλαριθρομυκίνης άμεσης αποδέσμευσης. Σε πιο σοβαρές λοιμώξεις, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 500 mg μια φορά την ημέρα.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min).

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 6 έως 14 ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά άνω των 12 ετών: Όπως και στους ενήλικες.

Παιδιά κάτω των 12 ετών: Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με την παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών. Η χρήση του Όνομα Προϊόντος δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών. Ως εκ τούτου, σε παιδιά κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγηθεί η παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης (κοκκία για πόσιμο εναιώρημα).

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 ακόλουθα φάρμακα αντενδείκνυται: αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανόμενης 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 όλυρας (π.χ. εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη) αντενδείκνυται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με από του στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (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 αντεδείκνυται

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Απαιτείται συνεπώς προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με μειωμένη 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 πρέπει να συμβουλευονται 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 ένταση, 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 μικροβιολογική εξέταση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό θα πρέπει να αποφεύγονται.

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης, όταν συγχρηγείται 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 υπομαγνησιαιμία. 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 4.4).

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 ως προς το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων 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 ραβδομυόλυσης 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 σουλφονουρίες) 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 συγχορηγείται με βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το INR και οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα

Έκδοχα

Εξαρτάται από τα έκδοχα του προϊόντος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

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 συμπεριλαμβανομένης 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 διυδροεργοταμίνη ή 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 ελάμβαναν 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, φαινυτοΐνη, 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 κυτοχρώματος P450 του μεταβολικού συστήματος όπως τα 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.

Etravirine Ετραβιρίνη

Η έκθεση της κλαριθρομυκίνης μειώθηκε με την ετραβιρίνη. 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-R-OH-clarithromycin. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία 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 ριπιτίου (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 συγκέντρωσης του φαρμάκου που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει, αμφότερες, 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 CYP3A 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, σιρόλιμους, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), άτυπα αντιψυχωσικά (π.χ. κουετιαπίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη, αλλά δεν περιλαμβάνονται μόνο αυτά στη λίστα.

Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαινυτοΐνη, 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.

Σιδελναφίλη, 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 σιδελναφίλη, ταδαλαφίλη ή βαρδεναφίλη είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Μείωση της δοσολογίας της σιδελναφίλης, της ταδαλαφίλης και της βαρδεναφίλης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη 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 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 συγχωρηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης. Εάν συγχωρηγούνται 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, 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. 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 P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp 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 δε φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνισίνη. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν είναι πιθανή όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται ενδοφλεβίως.

Φαιнуτοΐνη 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. φαιнуτοΐνη 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 δοσολογίας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (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 itraconazole και κλαριθρομυκίνη πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρατεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

Σακουιναβίρη

Αμφότερες η κλαριθρομυκίνη και το 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 μόνη 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 δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχορηγούνται 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 συγχορηγείται με ritonavir/ριτοναβίρη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις της ριτοναβίρης στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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, ίλιγγου, 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 του γαστρεντερικού 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 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

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, γαστρεντερίτιδα ^{***} , λοίμωξη του κόλπου	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία	Ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ⁵			Υπερευαισθησία	Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Ανορεξία, μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Άγχος	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 αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Επίσταξη***	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακό άλγος	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση**, γαστρίτιδα, πρωκταλγία**, 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 αυξημένη	Ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος χολοστατικός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, υπεριδρωσία	Κνησμός, κνίδωση	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			Μυαλγία***	Ραβδομυόλυση***, μυοπάθεια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			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, 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 Δισκία Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης

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

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).

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 ειδικό 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, υποκαλιαιμία 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, καταστέλλοντας 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 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 ερυθρομυκίνης.

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

Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο. Τα δεδομένα in vitro δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα Gram αρνητικά 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 σταφυλόκοκκου 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

Σπироχαίτες

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 14-OH-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 ζωμό 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 $\mu\text{g/ml}$ του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική των δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης κλαριθρομυκίνης μελετήθηκε σε ενήλικες και συγκρίθηκε με αυτήν των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης των 250 και 500 mg. Η έκταση της απορρόφησης ήταν αντίστοιχη της ισοδύναμης ημερήσιας δοσολογίας χορηγούμενη σε δόσεις. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι της τάξεως του 50%. Υπήρξε μικρή ή καθόλου απροσδόκητη άθροιση του φαρμάκου και η βιοδιαθεσιμότητα του δεν τροποποιήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε διάφορα είδη ζώων. Βάσει των στοιχείων της βιοισοδυναμίας των δύο μορφών, τα ακόλουθα δεδομένα in vitro και in vivo ισχύουν για τη μορφή των δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

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. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml μπορεί να ερμηνεύεται ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης. Αλλά, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

In vivo

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

Υγιείς εθελοντές

Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει τροφή χορηγήθηκαν 500 mg κλαριθρομυκίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης μια φορά την ημέρα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH-clarithromycin ήταν 1,3 και 0,48 mcg/ml αντιστοίχως. Η βιολογική ημιπερίοδος ζωής για τη μητρική ουσία και το μεταβολίτη ήταν περίπου 5,3 και 7,7 ώρες αντιστοίχως. Όταν χορηγείται κλαριθρομυκίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης 1000 mg μία φορά την ημέρα (2 x 500 mg) η C_{max} στην σταθεροποιημένη κατάσταση για την κλαριθρομυκίνη και το μεταβολίτη της ήταν περίπου 2,4 mcg/ml και 0,67 mcg/ml, αντιστοίχως. Η βιολογική ημιπερίοδος ζωής για τη μητρική ουσία σε δόση 1000 mg ήταν περίπου 5,8 ώρες, ενώ για το 14-OH μεταβολίτη ήταν περίπου 8,9 ώρες. Η T_{max} και για τη δόση των 500 mg και για τη δόση των 1000 mg ήταν περίπου έξι ώρες. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση τα επίπεδα της 14-OH-clarithromycin δεν αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση της κλαριθρομυκίνης και ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής της κλαριθρομυκίνης

και της 14-OH-clarithromycin δείχνει αυξητική τάση σε μεγαλύτερες δοσολογίες. Αυτή η μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με τη γενική ελάττωση του σχηματισμού προϊόντων 14-υδροξυλίωσης και N-απομεθυλίωσης σε μεγαλύτερες δοσολογίες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της κλαριθρομυκίνης διαφοροποιείται στις υψηλές δοσολογίες.

Η απομάκρυνση της κλαριθρομυκίνης από τα ούρα είναι περίπου 40% της δόσης της κλαριθρομυκίνης. Η αποβολή από τα κόπρανα είναι περίπου 30%.

Ασθενείς

Η κλαριθρομυκίνη και η 14-OH-clarithromycin κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Περιορισμένα δεδομένα από μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι, μετά από του στόματος 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.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους χορηγήθηκε δόση των 250 mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης κλαριθρομυκίνης 2 φορές την ημέρα για 2 ημέρες και μία μονή δόση των 250 mg την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-OH-μεταβολίτου σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Αυτή η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

Νεφρική δυσλειτουργία

Πραγματοποιήθηκε μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου με πολλαπλές δόσεις χορηγούμενων από του στόματος δισκίων κλαριθρομυκίνης άμεσης αποδέσμευσης των 500 mg σε άτομα με φυσιολογική και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Τα επίπεδα πλάσματος, ο χρόνος ημιζωής, η C_{max} και η C_{min} τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβολίτη της ήταν υψηλότερα και η AUC ήταν μεγαλύτερη 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 σοβαρότερη ήταν η νεφρική δυσλειτουργία, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Ηλικιωμένα άτομα

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για την αξιολόγηση και τη σύγκριση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς των πολλαπλών δόσεων από του στόματος χορηγούμενων δισκίων κλαριθρομυκίνης άμεσης αποδέσμευσης των 500 mg σε υγιείς ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες έναντι υγιών νεαρών ανδρών. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, τα κυκλοφορούντα επίπεδα στο πλάσμα ήταν υψηλότερα 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμη και χρόνια τοξικότητα

Έγιναν μελέτες σε ποντικούς, επίμους, σκύλους και/ή πιθήκους με χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Η διάρκεια της χορήγησης κυμαινόταν από μία εφ' άπαξ δόση μέχρι επανειλημμένες ημερήσιες χορηγήσεις επί 6 συνεχείς μήνες.

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντικούς και επίμους έδειξαν μια περίπτωση θανάτου ενός επίμους αλλά κανένα θάνατο στα ποντίκια κατά τη χορήγηση από το στόμα 5 g/kg /Β.Σ. Συνεπώς η μέση θανατηφόρος δόση ήταν πάνω από τα 5 g/kg που είναι η μέγιστη δόση που είναι δυνατόν να χορηγηθεί.

Καμιά δυσμενής επίδραση δεν αποδόθηκε στην κλαριθρομυκίνη σε πιθήκους που έλαβαν 100 mg/kg την ημέρα επί 14 συνεχείς ημέρες ή 35 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις σε επίμους που έλαβαν 75 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα, 35 mg/kg την ημέρα επί 3 μήνες ή 8 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες. Οι σκύλοι ήταν πιο ευαίσθητοι στην κλαριθρομυκίνη και ανέχθηκαν 50 mg/kg την ημέρα επί 14 ημέρες, 10 mg/kg την ημέρα επί 1 και 3 μήνες και 4 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες χωρίς δυσμενείς επιδράσεις.

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

Το κύριο όργανο-στόχος στις τοξικές δόσεις σε όλα τα είδη των πειραματόζωνων ήταν το ήπαρ. Η ηπατοτοξικότητα σε όλα τα είδη διεπιστώνετο με την πρόωγη αύξηση των συγκεντρώσεων της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης, και/ή της γαλακτικής δευδρογενάσης. Η διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε επάνοδο στις ή προς τις φυσιολογικές τιμές αυτών των συγκεκριμένων παραμέτρων.

Άλλα όργανα που προσεβλήθησαν αλλά σπανιότερα στις διάφορες μελέτες, ήταν το στομάχι, ο θύμος και άλλοι λεμφοειδείς ιστοί, καθώς και οι νεφροί. Επιπεφυκίτις και δακρύρροια παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους μετά από σχεδόν θεραπευτικές δόσεις. Στις μαζικές δόσεις των 400 mg/kg την ημέρα, μερικοί σκύλοι και πίθηκοι παρουσίασαν θολερότητα και /ή οίδημα του κερατοειδούς.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση

Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε επίμους Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως), μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μια μελέτη σε κυνολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση. Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε επίμους 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 λευκοστόματος (3-30%) μετά από δόσεις 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 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 τερατογενετική επίδραση.

Έχειδειχθεί 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. 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 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 κλινική ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση και μια μελέτη Τμήματος 1 σε επίμους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια θεραπευτική δόση στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην 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 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

B.2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την **μορφή: Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 500mg/TAB** ορίζεται ως εξής:

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 500 mg Δισκία Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης

(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 τους 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 Όνομα Προϊόντος ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτό

μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτιδα, ιγμορίτιδα)
3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Όνομα Προϊόντος

Μην πάρετε το Όνομα Προϊόντος

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6.).
- σε περίπτωση που εμφανίζετε μειωμένη νεφρική λειτουργία. Σε αυτή την περίπτωση ενδείκνυνται τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης κλαριθρομυκίνης των 250 mg. Ενημερώστε το γιατρό σας.
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, 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 αναγωγής του HMG-CoA (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 τικαγρελόρη και ρανολαζίνη.
- μαζί με τη δραστική ουσία κολχικίνη

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Όνομα Προϊόντος

- Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού
- Σε περίπτωση ηπατικής νόσου
- Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με Όνομα Προϊόντος, χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων
- Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας
- Σε περίπτωση υπομαγνησιαιμίας (παθολογικά χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα)
- Σε περιπτώσεις επίμονης διάρροιας
- Σε περίπτωση σοβαρής και παρατεταμένης λοίμωξης

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

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 νатеγλινίδη και ρεπαγλινίδη
- από στόματος αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη
- άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά καθώς και λινκομυκίνη και κλινδαμυκίνη
- αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (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 αναγωγάσης του HMG-CoA (στατίνες)

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

- Φάρμακα που είναι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, 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
- Ετραβρίνη
- 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, σιλοσταζόλη, 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
- σιλδεναφίλη, 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)
- ιτρακοναζόλη
- σακουινάβιρη
- βεραπαμίλη

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, ποτό και οίνοπνευματώδη

Το Όνομα Προϊόντος λαμβάνεται μαζί με 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.

Ενήλικες

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του Όνομα Προϊόντος στους ενήλικες είναι ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 500 mg την ημέρα μαζί με τροφή.

Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης των 500 mg μία φορά την ημέρα. Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 14 ημέρες.

Παιδιά άνω των 12 ετών

Όπως και στους ενήλικες.

Παιδιά κάτω των 12 ετών

Η χρήση του Όνομα Προϊόντος δεν συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών.

Σε παιδιά κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγηθεί η παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης (κοκκία για πόσιμο εναιώρημα).

Αν υποφέρετε από μειωμένη νεφρική λειτουργία, ενημερώστε το γιατρό σας. Σε αυτή την περίπτωση, το Όνομα Προϊόντος Δισκία Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης 500 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να σας χορηγηθούν τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης.

Ακόμα και αν η κατάσταση της υγείας 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.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Όνομα Προϊόντος από την κανονική

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. 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.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ενημερώστε το γιατρό σας ή το Κέντρο Δηλητηριάσεων, τηλ.: 210 77 93 777 Αθήνα.

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.

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:

- καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του κόλπου, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας
- λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα
- ανορεξία, μειωμένη όρεξη
- άγχος, αϋπνία, ψυχωσική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογικά όνειρα, μανία
- δυσγευσία, κεφαλαλγία, διαταραχές της γεύσης, ζάλη, υπνηλία, τρόμος, σπασμός, αγευσία, ανοσμία, παροσμία, παραισθησία
- ίλιγγος, εμβοές, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, κώφωση
- κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών, κοιλιακή ταχυκαρδία
- αιμορραγία
- επίσταση
- διάρροια, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα, πρωκταλγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ερυγή, μετεωρισμός, οξεία παγκρεατίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος χολοστατικός
- εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνησμός, κνίδωση, ακμή, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
- μυαλγία, ραβδομυόλυση, μυοπάθεια
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση
- 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 Όνομα Προϊόντος για μεγάλη διάρκεια, πρέπει να υπόκεινται 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 μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε 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

- Δραστική ουσία είναι κλαριθρομυκίνη
- Τα άλλα συστατικά (εκδοχα) είναι

Εμφάνιση του Όνομα Προϊόντος και περιεχόμενα της συσκευασίας

Συσκευασία

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

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 η υπ' αριθμ. 87942 / 20-11-2013 Εγκύκλιος ΕΟΦ.

Αποδέκτης:

Ετ. : BGR ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ Δ.Τ. BGR 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