



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων

Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων

Πληροφορίες: Ε.ΚΑΡΥΔΑ

Τηλέφωνο: 213-2040000

**ΑΘΗΝΑ, 12-02-2020**

**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 17203**

**ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ**

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη  
φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την  
**μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500mg/vial.**

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<sup>η</sup> / 16-10-2019.

**Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε**

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την **μορφή: Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500mg/vial** ορίζεται ως εξής:

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg κλαριθρομυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500 mg/vial.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η ενέσιμη (Ι.Υ.) 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 τη 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. Στον ρευματικό πυρετό, η κλαριθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική στην εκκρίωση 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 γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### Ενήλικες

Η συνιστώμενη δοσολογία της ενέσιμης (IV) κλαριθρομυκίνης σε ενήλικες 18 ετών και άνω είναι 1 g την ημέρα διηρημένο σε 2 ίσες δόσεις, με έγχυση μετά από πρόσθετη αραίωση με κατάλληλο ενδοφλέβιο διάλυμα, σε διάστημα 60 λεπτών. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χρήση σε παιδιά. Η κλαριθρομυκίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εφάπαξ (bolus) ή με ενδομυϊκή ένεση.

#### **Δοσολογία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις**

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Για ενήλικες με γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις (π.χ. *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) η συνιστώμενη θεραπεία είναι 1000 mg την ημέρα διηρημένη σε δύο ίσες δόσεις.

Η ενδοφλέβια θεραπεία μπορεί να περιορίζεται σε 2-5 ημέρες σε βαρέως πάσχοντα ασθενή και θα πρέπει να αντικαθίσταται με θεραπεία από του στόματος όταν αυτό είναι δυνατόν, κατά την κρίση του ιατρού.

#### Νεφρική Δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία οι οποίοι έχουν κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να ελαττώνεται στο μισό της κανονικής συνιστώμενης δόσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν ένα δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας κλαριθρομυκίνης σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών.

Στους εφήβους (12-18 ετών), η δοσολογία είναι ίδια με εκείνη των ενηλίκων.

#### Οδηγίες για την προετοιμασία του διαλύματος

Βλ. παράγραφο 6.6

## 4.3 Αντενδείξεις

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με κάθε ένα από τα 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 υποκαλιαμία (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 αντενδείκνυται.

#### 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) και γενικά έχει συσχετισθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και/ή ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων. Μερικοί ασθενείς μπορεί να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή μπορεί να έχουν 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.

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 *C. difficile*. Είναι απαραίτητη η λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, δεδομένου ότι 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 συγχωρηγείται με κλαριθρομυκίνη, ειδικά σε ηλικιωμένους και/ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ορισμένες από τις οποίες με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 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 η τριαζολάμη και μιδαζολάμης ενδοφλεβίως ή μέσω του στοματικού βλεννογόνου (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 (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
- Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή ιστορικό κοιλιακής αρρυθμίας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Πνευμονία

Ενόψει της αναδυόμενης αντοχής του *Streptococcus pneumoniae* στις μακρολίδες, είναι σημαντικό να γίνονται δοκιμές ευαισθησίας όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη για την πνευμονία από την κοινότητα. Στη νοσοκομειακή πνευμονία, 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 σε ορισμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, όπως αυτές που προκαλούνται από *Corynebacterium minutissimum*, κοινή ακμή και ερυσίτελας 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 σουλφονουλιδίες) 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 αντενδείκνυται αυστηρά λόγω της πιθανότητας για σοβαρές αλληλεπιδράσεις:**

##### Σιζαπρίδη, πιμοζίδη, αστεμιζόλη και τερφεναδίνη

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

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφεναδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφεναδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μια μελέτη με 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη βρέθηκε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης στον ορό κατά δύο ή τρεις φορές και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικά ανιχνεύσιμες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

##### Αλκαλοειδή της ερουσιβώδους όλυρας

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχωρήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συσχετίστηκε με οξεία τοξικότητα από ερουσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με αλκαλοειδή της ερουσιβώδους 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 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 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)-OH-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**

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

#### **ΡΙτοναβίρη**

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η  $C_{max}$  της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31%, η  $C_{min}$  κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-OH-clarithromycin. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της 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 Φαρμακοκινητικές 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 συγχορηγούμενου φαρμάκου.

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A, ειδικά εάν το υπόστρωμα έχει περιορισμένο όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και /ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

Πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία και, όταν είναι εφικτό, πρέπει να ελέγχονται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστό ή πιθανό ότι μεταβολίζονται από το ίδιο ισoenζυμο CYP3A: αλπραζόλη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δυσοπυραμίδη, αλκαλοειδή της ερουσιβώδους όλυρας, λοβαστατίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), άτυπα αντιψυχωσικά (π.χ. κουετιαπίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, σιμβαστατίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη, αλλά δεν περιλαμβάνονται μόνο αυτά στη λίστα.

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

#### **Ομεπραζόλη**

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

#### **Σιδεναφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη**

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

#### **Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη**

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

#### Τολτεροδίνη

Η κύρια οδός μεταβολισμού της τολτεροδίνης είναι μέσω του ισόμορφου 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6). Ωστόσο, σε ένα υποσύνολο πληθυσμού που στερείται του CYP2D6, η ταυτοποιημένη οδός του μεταβολισμού είναι μέσω του CYP3A. Στο υποσύνολο του πληθυσμού αυτού, η αναστολή του CYP3A έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της τολτεροδίνης στον ορό. Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της τολτεροδίνης επί παρουσίας 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 διδεοξυσίνισινη. 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 συγχωρήγηση 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 στη κλαριθρομυκίνη και μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-clarithromycin, με αύξηση 28% της AUC του atazanavir. 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 πρέπει να συγχωρηθούν 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 θα 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηθούν 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 μόνη 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 ενδοφλέβιας χορήγησης 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 Επίδρασεις 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, ιλίγγου, σύγχυσης και αποπροσανατολισμού λόγω της φαρμακευτικής αγωγής.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία με κλαριθρομυκίνη κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

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                                           |                         |                                              | Κυτταρίτιδα <sup>***</sup> , καντιντίαση, λοίμωξη του κόλπου                          | Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας                                                                                               |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος             |                         |                                              | Λευκοπενία                                                                            | Ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία                                                                                                     |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος <sup>5</sup>                |                         |                                              | Αναφυλακτοειδής, αντίδραση <sup>***</sup> , 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 | Απώλεια συνείδησης <sup>***</sup> , δυσκινησία <sup>***</sup> , ζάλη, υπνηλία, τρόμος | Σπασμός, αγευσία, παροσμία, ανοσμία, παραισθησία                                                                                    |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου                               |                         |                                              | Ίλιγγος, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές                                      | Κώφωση                                                                                                                              |
| Καρδιακές διαταραχές                                                 |                         |                                              | Καρδιακή ανακοπή <sup>***</sup> , κοιλιακή                                            | κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades                                                                                        |

|                                                                                      |                                                 |                                                                                           |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      |                                                 |                                                                                           | μαρμαρυγή <sup>***</sup> ,<br>παρατεταμένο<br>διάστημα QT στο<br>ηλεκτροκαρδιογράφη<br>μα, έκτακτες<br>συστολές <sup>***</sup> , αίσθημα<br>παλμών | de pointes), κοιλιακή<br>ταχυκαρδία, κοιλιακή<br>μαρμαρυγή                                                                                                                                                                                                                  |
| Αγγειακές<br>διαταραχές                                                              |                                                 | Αγγειοδιαστολή <sup>***</sup>                                                             |                                                                                                                                                    | Αιμορραγία                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Διαταραχές του<br>αναπνευστικού<br>συστήματος, του<br>θώρακα και του<br>μεσοθωρακίου |                                                 |                                                                                           | Άσθμα <sup>***</sup> , πνευμονική<br>εμβολή <sup>***</sup>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Διαταραχές του<br>γαστρεντερικού<br>συστήματος                                       |                                                 | Διάρροια, έμετος,<br>δυσπεψία,<br>ναυτία, κοιλιακό<br>άλγος                               | Οισοφαγίτιδα <sup>***</sup> ,<br>γαστρίτιδα,<br>στοματίτιδα,<br>γλωσσίτιδα,<br>δυσκοιλιότητα,<br>ξηροστομία, ερυγή,<br>μετεωρισμός                 | Οξεία παγκρεατίτιδα,<br>αποχρωματισμός της<br>γλώσσας,<br>αποχρωματισμός των<br>οδόντων                                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του<br>ήπατος και των<br>χοληφόρων                                        |                                                 | Δοκιμασίες<br>ηπατικής<br>λειτουργίας μη<br>φυσιολογικές                                  | Αμινοτρανσφεράση<br>της αλανίνης<br>αυξημένη, ασπαρτική<br>αμινοτρανσφεράση<br>αυξημένη                                                            | Ηπατική ανεπάρκεια,<br>ίκτερος χολοστατικός                                                                                                                                                                                                                                 |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                                |                                                 | Εξάνθημα,<br>υπεριδρωσία                                                                  | Δερματίτιδα<br>τομφολυγώδης <sup>***</sup> ,<br>κνησμός, κνίδωση                                                                                   | Σοβαρές δερματικές<br>ανεπιθύμητες ενέργειες<br>π.χ. οξεία γενικευμένη<br>εξανθηματική<br>φλυκταίνωση (AGEP),<br>σύνδρομο Stevens-<br>Johnson, τοξική<br>επιδερμική νεκρόλυση,<br>φαρμακευτικό εξάνθημα<br>με ηωσινοφιλία και<br>συστηματικά<br>συμπτώματα (DRESS),<br>ακμή |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος και του<br>συνδετικού ιστού            |                                                 |                                                                                           | Μυοσκελετική<br>δυσκαμψία <sup>***</sup>                                                                                                           | Ραβδομυόλυση **,<br>μυοπάθεια                                                                                                                                                                                                                                               |
| Διαταραχές των<br>νεφρών και των<br>ουροφόρων οδών                                   |                                                 |                                                                                           | Κρεατινίνη αίματος<br>αυξημένη <sup>***</sup> , ουρία<br>αίματος αυξημένη <sup>***</sup>                                                           | Νεφρική ανεπάρκεια,<br>νεφρίτιδα διάμεση                                                                                                                                                                                                                                    |
| Γενικές διαταραχές<br>και καταστάσεις της<br>οδού χορήγησης                          | Φλεβίτιδα<br>της θέσης<br>ένεσης <sup>***</sup> | Άλγος της θέσης<br>ένεσης <sup>***</sup> ,<br>φλεγμονή της<br>θέσης ένεσης <sup>***</sup> | Εξασθένιση                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Παρακλινικές<br>εξετάσεις                                                            |                                                 |                                                                                           | Σχέση λευκωματίνης-<br>σφαιρίνης μη<br>φυσιολογική <sup>***</sup>                                                                                  | Διεθνής ομαλοποιημένη<br>σχέση αυξημένη,<br>χρόνος προθρομβίνης<br>παρατεταμένος, χρώμα<br>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 Κόνις για Διάλυμα προς Έγχυση

Φλεβίτιδα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, άλγος στη θέση φλεβοκέντησης και φλεγμονή της θέσης ένεσης είναι χαρακτηριστικές αντιδράσεις της ενδοφλέβιας μορφής κλαριθρομυκίνης.

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. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συστήνουν ένα δοσολογικό σχήμα για χρήση της ενδοφλέβιας μορφής κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς κάτω των 12 ετών.

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 νόσου από τον ιδί της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή συνοδού νόσου.

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 σοβαρά μη φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα των SGOT και SGPT, και μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο

ποσοστό ασθενών σε αυτές τις δύο δοσολογικές ομάδες είχαν επίσης υψηλά επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος. Ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα μη φυσιολογικών τιμών παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν 4000mg ημερησίως 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, 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.

Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η χορήγηση της ενέσιμης (IV) κλαριθρομυκίνης πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων.

## **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 CH<sub>3</sub>O στο λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-O-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη 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 αεροβίων και αναεροβίων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) της κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά 1 log<sub>2</sub> δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα στοιχεία in vitro δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila* και *Mycoplasma pneumoniae*. Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο. Στοιχεία in vitro και in vivo δείχνουν ότι η Κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών. 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 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 δεν 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 τέσσερεις 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 συνεργιστική 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 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 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 θεωρείται ανταποκρινόμενος στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να αποκριθεί 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  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ .

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Κατανομή, Βιομετασχηματισμός και Αποβολή

#### Υγιείς εθελοντές

Σε μια κλινική μελέτη σε εθελοντές η κλαριθρομυκίνη I.V. χορηγήθηκε σε δόσεις των 75, 125, 250 ή 500 mg σε διάλυμα 100 ml για 30 λεπτά και σε δόσεις 500, 750 ή 1000 mg σε διάλυμα 250 ml για διάστημα 60 λεπτών. Η μέση ανώτερη συγκέντρωση ( $C_{\text{max}}$ ) της κλαριθρομυκίνης κυμάνθηκε από 5,16  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500 mg μέχρι 9,40  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών). Η μέση ανώτερη συγκέντρωση ( $C_{\text{max}}$ ) της 14-OH κλαριθρομυκίνης κυμάνθηκε από 0,66  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500 mg μέχρι 1,06  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών).

Η μέση τελική ημίσεια ζωής της μητρικής ουσίας στο πλάσμα, ήταν δόσοεξαρτώμενη και κυμάνθηκε από 3,8 ώρες μετά από δόση 500 mg μέχρι 4,5 ώρες μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του 14-OH μεταβολίτη στο πλάσμα έδειξε κάποια δόσοεξαρτώμενη αύξηση στις μεγαλύτερες δόσεις και κυμάνθηκε από 7,3 ώρες μετά από δόση 500 mg μέχρι 9,3 ώρες μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών). Η μέση AUC έδειξε μία μη γραμμική δόσοεξαρτώμενη αύξηση για τη μητρική ουσία της τάξεως των 22,29 h· $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500 mg μέχρι 53,26 h· $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 1000 mg. Η μέση AUC για την 14-OH-clarithromycin κυμάνθηκε από 8,16 h· $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500 mg μέχρι 14,76 h· $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών).

Σε μία κλινική μελέτη 7 ημερών χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις κλαριθρομυκίνης I.V των 125 και 250 mg σε τελικό διάλυμα 100 ml για περίοδο 30 λεπτών και 500 και 750 mg σε τελικό διάλυμα 250 ml για περίοδο 60 λεπτών. Οι δόσεις χορηγήθηκαν κάθε 12 ώρες. Σε αυτή τη μελέτη η μέση τιμή της συγκέντρωσης της κλαριθρομυκίνης ( $C_{\text{max}}$ ) σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκε από 5,5  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500 mg σε 8,6  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 750 mg. Η μέση τελική ημίσεια ζωής ήταν 5,3 ώρες μετά από έγχυση δόσης 500 mg για περίοδο

60 λεπτών και 4,8 ώρες μετά από δόση 750 mg για 60 λεπτά. Η παρατηρούμενη μέση τιμή C<sub>max</sub> σε σταθερή κατάσταση για τον 14-OH μεταβολίτη ήταν 1,02 μg/ml μετά από δόση 500 mg και 1,37 μg/ml μετά από δόση 750 mg. Οι μέσοι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής για το μεταβολίτη ήταν 7,9 και 5,4 ώρες για τις δόσεις των 500 και 750 mg αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκε τάση δόσοεξάρτησης.

Με 250 mg δύο φορές την ημέρα από στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 2-3 ημέρες και είναι κατά μέσον όρο 1 μg/ml για την κλαριθρομυκίνη και 0,6 mcg/ml για τον 14-OH-μεταβολίτη. 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 από στόματος, η C<sub>max</sub> της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH-clarithromycin σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν με την πέμπτη δόση. Μετά την πέμπτη και την έβδομη δόση η C<sub>max</sub> κλαριθρομυκίνης και 14-OH-clarithromycin σε σταθερή κατάσταση είναι της τάξης των 2,7 με 2,9 μg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml, αντιστοίχως. Σ' αυτή τη δοσολογία η ημιπερίοδος ζωής 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, τα επίπεδα της 14-OH-clarithromycin δεν αυξάνονται κατ' ανάλογο τρόπο με την αύξηση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης, ενώ η φαινομενική ημιπερίοδος ζωής 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.

Ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα ήταν το επιμερές 14 -OH-clarithromycin με υψηλότερα επίπεδα της τάξεως των 0,5 μg/ml και 1,2 μg/ml μετά από του στόματος δόσεις 250 και 1200 mg αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση από στόματος εφάπαξ δόσεων 250 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% αντιστοίχως (περιλαμβάνεται ένα μόνο δείγμα κοπράνων που περιείχε 14,1%).

#### Ασθενείς

Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-OH-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Παραδείγματα αντιστοίχων συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό σε ανθρώπους δίνονται παρακάτω:

| ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ<br>(μετά από 250 mg ανά 12ωρο) |                 |                 |
|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Τύπος Ιστού                                | Ιστός<br>(μg/g) | Ορός<br>(μg/ml) |
| Αμυγδαλή                                   | 1,6             | 0,8             |
| Πνεύμονας                                  | 8,8             | 1,7             |

#### Ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

Παρόλο που δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της κλαριθρομυκίνης I.V. στις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής από τη χρήση δισκίων κλαριθρομυκίνης στις λοιμώξεις αυτές. Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στον ορό του αίματος και της 14-OH-clarithromycin σε σταθερή κατάσταση, που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση συνήθους δοσολογίας κλαριθρομυκίνης σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοίμωξη, 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. Η ημιπερίοδος ζωής 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 η μεγαλύτερη ημιπερίοδος ζωής της κλαριθρομυκίνης που παρατηρούνται στις δόσεις αυτές συμφωνούν με τη γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Οξεία τοξικότητα

Σε δύο διαφορετικές μελέτες σε ποντίκια η LD<sub>50</sub> της κλαριθρομυκίνης I.V. ήταν της τάξεως των 184 mg/kg και 227 mg/kg. Αυτή ήταν μερικές φορές υψηλότερη από την LD<sub>50</sub> σε αρουραίους (64 mg βάσης/kg). Οι τιμές αυτές ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές μετά από χορήγηση μέσω άλλων οδών σε ποντίκια. Συμπτώματα τοξικότητας και στα δύο πειραματόζωα ήταν: μειωμένη δραστηριότητα, αταξία, ακούσιες κινήσεις, τρόμος, δύσπνοια και σπασμοί.



Η αυτοψία και οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις των επιζώντων ποντικών της μελέτης όπου διαπιστώθηκε μια LD<sub>50</sub> των 184 mg/kg δεν έδειξε αλλαγές συσχετιζόμενες με τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης I.V. Όμως στις άλλες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους υπήρξαν εμφανή ευρήματα πνευμονικού οιδήματος με σημεία διάχυτου σκούρου κόκκινου αποχρωματισμού των πνευμονικών λοβών σε μερικά ζώα που πέθαναν άμεσα. Παρόλο που η χορήγηση του φαρμάκου είχε παρόμοια αποτελέσματα και στους ποντικούς και στους αρουραίους, ήταν περισσότερο τοξική στους αρουραίους. Ο ακριβής μηχανισμός τοξικότητας δεν μπόρεσε να προσδιορισθεί. Παρόλο που τα σημεία οξείας τοξικότητας έδειξαν αντίδραση από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα εμφανή ευρήματα της νεκροψίας έδειξαν αλλαγές στους πνεύμονες σε μερικούς ποντικούς και αρουραίους.

Η οξεία τοξικότητα ενδοφλέβιας χορήγησης μερικών μεταβολιτών εκτιμήθηκε στους ποντικούς και αναφέρεται στον κάτωθι πίνακα:

| <u>Ουσία</u>                               | <u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u> |
|--------------------------------------------|--------------------------------|
| Μητρική ουσία                              | 184 και 227                    |
| Μεταβολίτης M <sub>1</sub> (desmethyl)     | 200                            |
| Μεταβολίτης M <sub>4</sub> (descladinosyl) | 256                            |
| Μεταβολίτης M <sub>5</sub> (isohydroxy)    | 337                            |

Τα συμπτώματα τοξικότητας περιελάμβαναν αναστολή της κίνησης, αναπνευστική δυσχέρεια και κλονικούς σπασμούς. Είναι προφανές ότι η τοξικότητα των μεταβολιτών αυτών είναι συγκρίσιμη με εκείνη της κλαριθρομυκίνης τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά.

#### **Οξύς φλεβικός ερεθισμός**

Τα διαλύματα κλαριθρομυκίνης I.V. αξιολογήθηκαν για πιθανή αιτία ερεθισμού στις επιφανειακές φλέβες αυτιού κουνελιών. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση εφάπαξ δόσεων πολύ υψηλών συγκεντρώσεων (7,5 έως 30 mg βάση/ml) ήταν μετρίως ερεθιστικές.

#### **Υποξεία τοξικότητα**

Μελέτες υποξείας τοξικότητας, διάρκειας πλέον του ενός μηνός, με ενδοφλέβια χορήγηση και σε δόσεις 15, 50 και 160 mg/kg βάρους την ημέρα, πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και 5, 15 και 40 mg/kg βάρους την ημέρα σε πιθήκους. Οι υψηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν στις μελέτες προσδιορισμού του θεραπευτικού εύρους στους αρουραίους (εύρος 20-640 mg/kg/ημέρα) και στους πιθήκους (εύρος 5-80 mg/kg/ημέρα) έδειξαν συστηματική τοξικότητα στο ήπαρ, χοληφόρα και νεφρούς. Αυτά είναι τα ίδια με τα όργανα στόχους που βρέθηκαν στις μελέτες όπου χορηγήθηκε η κλαριθρομυκίνη από το στόματος.

Η εμφάνιση σοβαρού φλεβικού ερεθισμού στις μελέτες διάρκειας ενός μηνός στους αρουραίους και στους πιθήκους με δόσεις 160 mg/kg βάρους και 40 mg/kg βάρους αντίστοιχα δεν επέτρεψαν τη χορήγηση αρκετά υψηλών δόσεων ώστε να αποδειχθεί η τοξικότητα στα όργανα στόχους. Αυτό συνέβη παρά τις προσπάθειες αύξησης της δόσης, αυξάνοντας τον όγκο και μειώνοντας την ταχύτητα έγχυσης.

Οι ατοξικές δόσεις σε αρουραίους και πιθήκους που προσδιορίστηκαν στις μελέτες υποξείας τοξικότητας διάρκειας ενός μηνός ήταν 50 και 15 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα και αυτό οφειλόταν στο φλεβικό ερεθισμό σε υψηλότερες δόσεις.

#### **Εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους**

Χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη βάση ενδοφλεβίως σε αρουραίους σε δόση 15, 50 και 160 mg /kg/ημέρα μέσω της φλέβας στην ουρά. Διαπιστώθηκαν σημαντικά συμπτώματα τοξικότητας στη μητέρα σε δόσεις 160 mg/kg/ημέρα (μείωση βάρους και μειωμένη πρόσληψη τροφής) και σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα (μειωμένη πρόσληψη τροφής). Τοπική επίδραση στα πειραματόζωα που έλαβαν υψηλές δόσεις περιελάμβανε πρησμένη, μωλωπισμένη, νεκρωτική και απώλεια τμήματος της ουράς. Δεν σημειώθηκε επίδραση στο σημείο εμφύτευσης των εμβρύων ή στις εμβρυϊκές απορροφήσεις. Δεν διαπιστώθηκαν σπλαχνικές ή σκελετικές ανωμαλίες οφειλόμενες στη χορήγηση του φαρμάκου εκτός από δοσοεξαρτώμενη τάση στην αύξηση του ποσοστού των αρσενικών εμβρύων στα οποία δεν είχαν κατέλθει οι όρχεις. Ως εκ τούτου, παρά τη σημαντική τοξικότητα στη μητέρα που εκδηλώθηκε με φλεβικό ερεθισμό, μειωμένη πρόσληψη τροφής και μείωση του βάρους δε διαπιστώθηκε εμβρυοτοξικότητα, εμβρυοθνησιμότητα ή τερατογένεση με οποιαδήποτε δόση.

### **Εμβρυοτοξικότητα στα κουνέλια**

Σε ομάδες ζευγαρωμένων κουνελιών δόθηκε κλαριθρομυκίνη ενδοφλεβίως σε δόσεις 3, 10 και 30 mg/kg/ημέρα. Ένα θηλυκό στο οποίο χορηγήθηκε δόση 3 mg/kg/ημέρα πέθανε στην 29η ημέρα της κύησης. Παρατηρήθηκε φλεβικός ερεθισμός στις ομάδες ελέγχου και στις ομάδες υπό θεραπεία. Η εμφάνιση και η σοβαρότητα του ερεθισμού συσχετίστηκαν άμεσα με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα χορήγησης. Συμπτώματα τοξικότητας στη μητέρα εμφανίσθηκαν σε δόσεις 30 mg/kg/ημέρα (μείωση βάρους και μειωμένη πρόσληψη τροφής). Η συχνότητα των αποβολών στην ομάδα θεραπείας με 30 mg/kg/ημέρα ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου, αλλά όλα τα αποβληθέντα έμβρυα βρέθηκαν κατά το πλείστον φυσιολογικά. Οι ατοξικές δόσεις για τη μητέρα και το έμβρυο ήταν αντίστοιχα 10 και 30 mg/kg/ημέρα.

### **Εμβρυοτοξικότητα στους πιθήκους**

Έχει παρατηρηθεί ότι η κλαριθρομυκίνη προκαλεί αποβολή του εμβρύου όταν χορηγείται περίπου στο δεκαπλάσιο της συνήθους ανώτατης ημερήσιας δόσης στον άνθρωπο (500 mg δύο φορές την ημέρα), αρχίζοντας τη θεραπεία κατά την 20ή ημέρα της κύησης. Αυτή η δράση έχει αποδοθεί στην τοξικότητα του φαρμάκου στη μητέρα στις πολύ υψηλές δόσεις. Μια συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους και σε δόσεις περίπου 2,5 έως 5 φορές μεγαλύτερες της συνήθους μέγιστης ημερήσιας δόσης (500 mg δύο φορές την ημέρα) δεν προκάλεσε βλάβη στο κύημα.

### **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 μεταλλαξιγόνο 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**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### **Εξαρτάται από το προϊόν:**

#### [Προετοιμασία για χρήση]

Το τελικό διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται ως εξής:

1. Παρασκευάζεται το αρχικό διάλυμα Όνομα Προϊόντος Ι.Υ. με προσθήκη 10 ml «αποστειρωμένου ενεσίμου ύδατος» στο φιαλίδιο 500 mg σκόνης. Χρησιμοποιείται μόνο «αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ» διότι άλλοι διαλύτες μπορεί να προκαλέσουν ίζημα κατά την ανασύσταση. Να μη χρησιμοποιούνται διαλύτες που περιέχουν συντηρητικά ή ανόργανα άλατα.

Σημείωση: όταν γίνεται η ανασύσταση του προϊόντος όπως περιγράφεται παραπάνω, κάθε ml τελικού διαλύματος περιέχει 50 mg κλαριθρομυκίνης Ι.Υ.. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

2. Το προϊόν που προκύπτει από την ανασύσταση (500 mg σε 10 ml «ενέσιμου ύδατος») θα πρέπει να προστεθεί σε τουλάχιστον 250 ml ενός από τα παρακάτω διαλύματα πριν από τη χορήγηση: Δεξτρόζη 5% σε διάλυμα Ringer, δεξτρόζη 5%, Lactated Ringer's, δεξτρόζη 5% σε χλωριούχο νάτριο 0,3%, normosol-M σε δεξτρόζη 5%, normosol-R σε δεξτρόζη 5%, δεξτρόζη 5% σε χλωριούχο νάτριο 0,45% και χλωριούχο νάτριο 0,9%. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την διάλυση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.]

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

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την μορφή: **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500mg/vial** ορίζεται ως εξής:

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ® 500 mg/vial κόνις για διάλυμα προς έγχυση**

(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 μακρολιδίων, για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς στην κλαριθρομυκίνη.

Το Όνομα Προϊόντος Ι.Υ. ενδείκνυται όταν απαιτείται παρεντερική θεραπεία στην αντιμετώπιση ευαίσθητων μικροοργανισμών στις ακόλουθες παθήσεις:

1. Λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτιδα, ιγμορίτιδα)
3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας)
4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*).

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Όνομα Προϊόντος**

**Μην πάρετε το Όνομα Προϊόντος**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6.). Αντιδράσεις αλλεργικές ή υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με άμεσα υποστηρικτικά μέτρα.
- 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, όπως νατεγλινίδη και ρεπαγλινίδη ή ινσουλίνη
- 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 αντενδίδνεται 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, βαλσαμόχροτο (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, 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
- 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.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες για τη φυσική συμβατότητα της κλαριθρομυκίνης με άλλα ενδοφλέβια διαλύματα.

#### **Το Όνομα Προϊόντος με τροφή, ποτό και οίνοπνευματώδη**

Το Όνομα Προϊόντος λαμβάνεται ανεξάρτητα από την τροφή.

#### **Κύηση και θηλασμός**

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

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

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

### **3. Πώς να πάρετε το Όνομα Προϊόντος**

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

Η συνιστώμενη δοσολογία του Όνομα Προϊόντος Ι.Υ. είναι 1 g την ημέρα διηρημένο σε 2 ίσες δόσεις, με έγχυση μετά από πρόσθετη αραίωση με κατάλληλο ενδοφλέβιο διάλυμα, σε διάστημα 60 λεπτών. Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται εφάπαξ ή με ενδομυϊκή ένεση.

#### **Δοσολογία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις**

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Για ενήλικες με γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις (π.χ. *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) συνιστάται η από του στόματος χορήγηση Όνομα Προϊόντος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500 mg/tab και η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg ημερησίως σε δύο ίσες δόσεις. Η συνιστώμενη δόση από του στόματος στα παιδιά είναι 15-30 mg/kg βάρους Όνομα Προϊόντος κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250 mg/5ml την ημέρα σε δύο δόσεις.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά.

Η ενδοφλέβια θεραπεία μπορεί να περιορίζεται σε 2-5 ημέρες στο βαριά πάσχοντα ασθενή και πρέπει να αντικαθίσταται με θεραπεία από το στόμα όταν αυτό είναι δυνατόν κατά την κρίση του γιατρού.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και καθαρή κρεατινίνη κάτω των 30 ml/min, η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται στο 1/2 της κανονικής συνιστώμενης δόσης.

#### **Οδηγίες για τη χρήση**

Το τελικό διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται ως εξής:

##### Εξαρτάται από το προϊόν:

1. Παρασκευάζεται το αρχικό διάλυμα Όνομα Προϊόντος Ι.Υ. με προσθήκη 10 ml «αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος» στο φιαλίδιο 500 mg σκόνης. Χρησιμοποιείται μόνο «αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ» διότι άλλοι διαλύτες μπορεί να προκαλέσουν ίζημα κατά την ανασύσταση. Να μη χρησιμοποιούνται διαλύτες που περιέχουν συντηρητικά ή ανόργανα άλατα. Σημείωση: Όταν γίνεται η ανασύσταση του προϊόντος όπως περιγράφεται παραπάνω, κάθε ml τελικού διαλύματος περιέχει 50 mg κλαριθρομυκίνης.
2. Πριν από τη χορήγηση προστίθεται σε τουλάχιστον 250 ml ένα από τα παρακάτω διαλύματα: δεξτρόζη 5% σε διάλυμα Ringer, δεξτρόζη 5%, Lactated Ringer's, δεξτρόζη 5% σε χλωριούχο νάτριο 0,3%, normosol-M σε δεξτρόζη 5%, normosol-R σε δεξτρόζη 5%, δεξτρόζη 5% σε χλωριούχο νάτριο 0,45% και χλωριούχο νάτριο 0,9%.

Δεν πρέπει να προστίθεται κανένα φάρμακο ή χημική ουσία στο διάλυμα της ενέσιμης (IV) κλαριθρομυκίνης αν δεν έχει ελεγχθεί προηγουμένως η επίδραση της προσθήκης στη χημική ή φυσική σταθερότητα του διαλύματος.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Όνομα Προϊόντος από την κανονική**

Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η χορήγηση της ενέσιμης (IV) κλαριθρομυκίνης πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων.

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης έλαβε 8 γραμμάρια κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε ψυχικές διαταραχές, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλαιμία και υποξαιμία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

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

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Όνομα Προϊόντος**

Δεν εφαρμόζεται.

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 αναφέρθηκαν συχνότερα σε κλινικές μελέτες σε σχέση με την έγχυση, ήταν φλεγμονή, ευαισθησία, φλεβίτιδα και πόνος στο σημείο της έγχυσης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που δε σχετιζόταν με την έγχυση ήταν η αλλοίωση της γεύσης.

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).

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

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

- κυτταρίτιδα, καντιντίαση, λοίμωξη του κόλπου, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας
- λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία
- ανορεξία, μειωμένη όρεξη
- αϋπνία, άγχος, ψυχωσική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογικά όνειρα, μανία
- δυσγευσία, πονοκέφαλος, διαταραχές της γεύσης, απώλεια συνείδησης, δυσκινησία, ζάλη, υπνηλία, τρόμος, σπασμός, αγγειοσπασμός, παροσμία, ανοσμία, παραισθησία
- ίλιγγος, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, κώφωση
- καρδιακή ανακοπή, κολπική μαρμαρυγή, παρατεταμένο διάστημα QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος, έκτακτες συστολές, αίσθημα παλμών, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή
- αγγειοδιαστολή, αιμορραγία
- άσθμα, πνευμονική εμβολή
- διάρροια, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ερυγή, μετεωρισμός, οξεία παγκρεατίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ίκτερος χολοστατικός, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος χολοστατικός
- εξάνθημα, υπεριδρωσία, δερματίτιδα πομφολυγώδης, κνησμός, κνίδωση, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ακμή, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση
- μυοσκελετική δυσκαμψία, ραβδομυόλυση, μυοπάθεια
- κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη,
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση
- φλεβίτιδα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, φλεγμονή της θέσης ένεσης, εξασθένιση
- σχέση λευκωματίνης-σφαιρίνης μη φυσιολογική, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος, χρώμα ούρων μη φυσιολογικό

Όταν συγχορηγείται 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**

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από τη νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη.

Σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς που έπαιρναν 1000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετοι, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δύσπνοια, αϋπνία και ξηροστομία.

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 αυτά τα κριτήρια, περίπου 2 - 3% των ασθενών που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο δοσολογικές ομάδες αυτές παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές BUN.

### **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 (εκδοχα) είναι

### **Εμφάνιση του Όνομα Προϊόντος και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Κάθε ml περιέχει 50 mg κλαριθρομυκίνης.

*Συσκευασία*

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

Παρασκευαστής:

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**



3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 87943 / 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