KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMER 250 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Klaritromisin 250,0 mg

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet
Oval şeklinde, açık sarı renkli film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.
Klaritromisin, yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük ergenlerde, klaritromisine duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir. Bu enfeksiyonlar şunları içerir:

- Alt solunum yolu enfeksiyonları, örneğin bronşit ve pnömoni (Hassasiyet Testi ile ilgili olarak bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız).
- Üst solunum yolu enfeksiyonları, örmeğin sinüzit ve farenjit
- Akut otitis media
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (örn. impetigo, folikülit, selülit, apseler) (Hassasiyet Testi ile ilgili olarak bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız).
- Diş ve ağız enfeksiyonları (örn. periapikal apse, periodontit).
- Yaygın veya lokalize *Mycobacterium avium* veya *Mycobacterium intracellular* enfeksiyonlar; lokalize *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* veya *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonları.

HIV ile enfekte hastalarda (CD4 hücre sayısı $\leq 100/mm^3$), klaritromisin, *Mycobacterium avium* (MAC) kompleksinin neden olduğu yayılmış enfeksiyonların önlenmesinde endikedir.

Duodenal ülserasyonlu ve tanısal olarak doğrulanmış *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda, mide asidi salgısını baskılayan ilaçlar ve diğer antibiyotiklerle eş zamanlı olarak klaritromisin tedavisi önerilir.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji

Solunum yolu, deri ve yumuşak doku ve akut otitis media enfeksiyonu olan hastalar:

Yetişkinler:

Klaritromisinin olağan dozu günde iki kez 250 mg'dır (12 saatte bir), ancak şiddetli enfeksiyonlarda bu doz günde iki kez (her 12 saatte bir) 500 mg'a yükseltilebilir. Tedavinin 6 ila 14 gün sürmesi gereken pnömoni ve sinüzit hariç, olağan tedavi süresi 5 ila 14 gündür.

12 yaşından büyük çocuklarda (ergenlerde)

Doz yetişkinlerle aynıdır.

Diş ve ağız enfeksiyonları

Günde iki kez bir tablet 250 mg (12 saatte bir). Tedavi genellikle 5 gün sürer.

Mycobacterium mikroorganizmalarının neden olduğu enfeksiyonlar:

Yetişkinler için önerilen doz günde iki kez 500 mg klaritromisindir.

AIDS hastalarında *Mycobacterium avium* (MAC) kompleksinin neden olduğu yayılmış enfeksiyon formunun tedavisi, faydalı bir klinik ve bakteriyolojik etki gözlemlenene kadar devam etmelidir. Klaritromisin, *Mycobacterium* üzerinde etkili olan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır.

Mycobacterium tipi organizmalarla tüberküloz dışı başka enfeksiyonlar bulunursa, tedaviye devam edilmelidir.

MAC'in neden olduğu enfeksiyonun önlenmesi

Yetişkinlerde önerilen doz günde iki kez 500 mg'dır.

Helicobacter pylori enfeksiyonu

Helicobacter pylori enfeksiyonunun neden olduğu mide veya duodenal ülseri olan hastalar, *Helicobacter pylori* eradikasyonuna ilişkin ulusal ve uluslararası önerilere göre, diğer uygun antimikrobiyal tedavi ve proton pompa inhibitörleri ile kombinasyon halinde 7 ila 14 gün boyunca günde iki kez 500 mg klaritromisin alabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 mL/dk'dan az) klaritromisin dozu yarıya indirilmelidir, yani günde bir kez 250 mg veya şiddetli enfeksiyonlarda günde iki kez 250 mg uygulanmalıdır. İlacı 14 günden fazla vermeyin.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara KLAMER uygulanırken dikkatli olunmalıdır

Pediyatrik popülasyon:

Kaplanmış tabletlerin klaritromisin formunun kullanımı 12 yaşından küçük çocuklarda

incelenmemiştir.
Bu nedenle 12 yaş ve altındaki çocuklar klaritromisin pediyatrik süspansiyon (oral süspansiyon için granül) kullanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Şiddetli renal bozukluğu olan yaşlı hastalarda, doz ayarı düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KLAMER, makrolid antibiyotiklere ya da bölüm 6.1 de listelenen herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klaritromisinin ergot alkaloidleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin) ile beraber kullanılması ergot toksisitesine neden olabileceğinden kontrendikedir (bkz.bölüm 4.5).

Klaritromisinin şu ilaçlardan biri ile beraber kullanılması QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes gibi kardiyak aritmilere neden olabileceğinden kontrendikedir: Astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin.

Klaritromisinin oral midazolam ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz.bölüm 4.5).

Klaritromisin QT uzaması (konjenital veya belgelenmiş edinilmiş QT uzaması) ya da Torsades de Pointes dahil ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalara verilmemelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Tikagrelor veya ranolazin ile eşzamanlı uygulama kontrendikedir.

Klaritromisin, rabdomiyolizi de içeren miyopati artışı riski sebebiyle, CYP3A4 ile büyük ölçüde metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler; lovastatin veya simvastatin) ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz.bölüm 4.4)

Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinde olduğu gibi, kolşisin alan hastalarda klaritromisin kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Elektrolit bozuklukları (QT aralığının uzaması riskinden dolayı hipokalemi veya hipomagnezemi) olan hastalara klaritromisin verilmemelidir.

Klaritromisin, böbrek yetmezliği ile birlikte şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Klaritromisin ve lomitapidin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarları ve önlemleri

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavi edilmesi için klaritromisin gibi herhangi bir antimikrobiyal tedavinin kullanılması, ilaca dirençli organizmaların izolasyonuna neden

olabilir.

Doktor, özellikle hamileliğin ilk üç ayında, risklere karşı yararları dikkatlice tartmadan hamile kadınlara klaritromisin reçete etmemelidir.

Diğer antibiyotik kullanımlarında görüldüğü gibi uzun dönem kullanımı duyarlı olmayan bakteri ve mantarların gelişmesine yol açar. Eğer süperenfeksiyon meydana gelirse, uygun tedaviye başlanmalıdır.

Klaritromisin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara klaritromisin uygulanırken de dikkatli olunmalıdır.
Klaritromisin kullanımı sırasında, artan karaciğer enzimleri ve sarılıklı veya sarılıksız parankimal ve/veya kolestatik hepatit dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonunda bozulma bildirilmiştir. Bu tür karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddetli olabilir ve genellikle geçicidir. Bazı durumlarda, ölüme yol açan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Genel olarak, altta yatan ciddi hastalıklar ve/veya eşlik eden ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Hastalara, iştahsızlık, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı veya karın bölgesinde hassasiyet gibi karaciğer hastalığı belirti ve semptomları gelişirse tedaviyi derhal durdurmaları ve doktorlarıyla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Makrolidler dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edene kadar değişebilir. Klaritromisin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) bildirilmiştir ve şiddeti hafif diyareden ölümcül kolite kadar değişebilir.

Antibakteriyel ajanlarla tedavi kolonun normal florasını değiştirir ve bu da *C. difficile*'nin aşırı büyümesine neden olabilir.

Antibiyotik kullanımını takiben diyare ile başvuran tüm hastalarda CDAD düşünülmelidir. CDAD'nin antibakteriyel ajanların uygulanmasından iki ay sonra meydana geldiği rapor edildiğinden, dikkatli bir tıbbi öykü gereklidir. Bu nedenle, endikasyon ne olursa olsun klaritromisin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Mikrobiyal testler yapılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Peristaltizmi inhibe eden ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Klaritromisinin diğer ototoksik ilaçlarla, özellikle aminoglikozidlerle birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunması önerilir. Tedavi sırasında ve sonrasında vestibüler ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir.

Kolşisin
Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksisitesine ilişkin pazarlama sonrası raporları bulunmaktadır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Klaritromisin ile triazolam ve midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin, intravenöz ve oral mukozal uygulama için birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Kardiyovasküler Olaylar
QT aralığının uzaması, kardiyak aritmi ve torsades de pointes geliştirme riski oluşturan kardiyak repolarizasyon üzerindeki yansıma etkileri, klaritromisin dahil makrolidlerle olan hasta tedavisinde görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). QT uzaması ve ventriküler aritmi (*torsade de pointes* dahil) riskinin artması nedeniyle, klaritromisin kullanımı kontrendikedir: astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin kullanan hastalarda; hipokalemisi olan hastalarda; ve QT uzaması veya ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda (bkz. bölüm 4.3).

Ayrıca, klaritromisin aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:
- Koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, iletim bozuklukları veya klinik olarak ilgili bradikardi
- Kontrendike olanlar dışında QT uzaması ile ilişkili diğer tıbbi ürünleri aynı anda alan hastalar

Makrolidlerle olumsuz kardiyovasküler sonuç riskini araştıran epidemiyolojik çalışmalar, değişken sonuçlar göstermiştir. Bazı gözlemsel çalışmalar, klaritromisin dahil olmak üzere makrolidlerle ilişkili nadir bir kısa vadeli aritmi, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler mortalite riski tanımlamıştır. Klaritromisin reçete edilirken bu bulguların dikkate alınması tedavi yararları ile dengelenmelidir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda klaritromisin ile tedavinin sonuçlarının değerlendirildiği bir klinik çalışmada, klaritromisin almak üzere randomize edilmiş hastalarda, tedavi bitiminden bir yıl ya da daha fazla süre sonra, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış gözlenmiştir. Klaritromisin koroner arter hastalığının tedavisinde endike değildir. Risk artışının nedeni belirlenememiştir. Bu riskin değerlendirildiği diğer epidemiyolojik çalışmalar değişken sonuçlara ulaşmıştır. Koroner arter hastalığı veya şüphesi olan hastalarda klaritromisin kullanmadan önce yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Pnömoni
Streptococcus pneumoniae'nin makrolidlere karşı ortaya çıkan direnci göz önüne alındığında, toplumda kazanılmış pnömoni için klaritromisin reçete edilirken duyarlılık testinin yapılması önemlidir. Hastanede kazanılmış pnömonide klaritromisin uygun ek antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
Bu enfeksiyonlara sıklıkla her ikisi de makrolidlere direnç geliştirebilen *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* neden olur. Bu nedenle duyarlılık testinin yapılması önemlidir. Beta–laktam antibiyotiklerin kullanılamadığı (örn. allerji nedeniyle) olgularda, klindamisin gibi diğer antibiyotikler ilk seçenek ilaç olabilir. Güncel olarak makrolidlerin

yalnızca *Corynebacterium minutissimum* kaynaklı enfeksiyonlar, akne vulgaris ve erizipel gibi bazı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarda ve penisilin tedavisinin kullanılamadığı durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Anafilaksi, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (örn. Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP)), Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) ve gibi şiddetli akut hipersensitivite reaksiyonları durumunda, hemen klaritromisin tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Klaritromisin, sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Klaritromisine dirençli bakteriler, linkomisin ve klindamisin gibi diğer makrolid antibiyotiklere de direnç gösterebilir (çapraz direnç olarak adlandırılır).

HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri (statinler)
Klaritromisinin lovastatin veya simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Klaritromisin diğer statinlerle birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.
Klaritromisin ve statin alan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Hastalar miyopati belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.

Klaritromisinin statinlerle birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, kayıtlı en düşük statin dozunun reçete edilmesi önerilir. CYP3A metabolizmasına bağlı olmayan bir statin (örn. fluvastatin) kullanımı dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Oral hipoglisemik ajanlar ve/veya insülin
Klaritromisin ve oral hipoglisemik ajanların (sülfonilüre gibi) ve/veya insülinin birlikte kullanımı önemli hipoglisemiye neden olabilir. Glikozun dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.

Oral antikoagülanlar (örn. varfarin, asenokumarol)
Klaritromisin ile varfarin birlikte uygulandığında ciddi kanama ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve protrombin zamanında önemli yükselmeler riski vardır. Hastalar aynı anda klaritromisin ve oral antikoagülan alırken INR ve protrombin zamanları sıklıkla izlenmelidir.
Klaritromisin, dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban gibi doğrudan etkili oral antikoagülanlar ile birlikte uygulandığında, özellikle yüksek kanama riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

Sisaprid, pimozid, domperidon, astemizol ve terfenadin:
Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, yükselmiş sisaprid seviyeleri raporlanmıştır. Bu, EKG değişikliklerine; QT uzamasına ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil olmak üzere kardiyak aritmilere neden olabilir Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda benzer etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3).

Makrolidlerin, terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin seviyelerini artırdıkları ve bu artışın zaman zaman QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3.). 14 gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin kandaki seviyesinin 2-3 kat artması ve tespit edilebilir hiçbir klinik etkiye sebep olmayan QT aralık uzaması ile sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergotamin/dihidroergotamin:
Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisinin bu tıbbi ürünlerle eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Oral yoldan uygulanan midazolam:
Klaritromisin tabletleri (günde iki kez 500 mg) oral midazolam ile birlikte uygulandığında, midazolamın eğri altında kalan alanı (EAA) 7 kat artmıştır. Midazolam ve klaritromisinin birlikte oral uygulaması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri (statinler)
Klaritromisinin lovastatin veya simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.3), çünkü bu statinler geniş ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve klaritromisin ile eşzamanlı tedavi, rabdomiyoliz dahil miyopati riskini artıran plazma konsantrasyonlarını artırır. Bu statinlerle birlikte klaritromisin alan hastalarda rabdomiyoliz raporlanmıştır. Klaritromisin ile tedaviden kaçınılamazsa, tedavi süresince lovastatin veya simvastatin ile tedaviye ara verilmelidir.
Statinlerle birlikte klaritromisin reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisinin statinlerle birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, kayıtlı en düşük statin dozunun reçete edilmesi önerilir.
CYP3A izoenzim metabolizmasına bağlı olmayan bir statinin (örn. fluvastatin) kullanımı düşünülebilir. Hastalar miyopatinin belirti ve semptomlarını çok yakından takip etmelidir.

Klaritromisinin lomitapid ile birlikte uygulanması, potansiyel olarak belirgin şekilde artmış transaminazlar nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

<u>Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri</u>
CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort Bitkisi (sarı

kantaron)) indükleyicisi ilaçlar klaritromisin metabolizmasını artırabilir. Bu durum etkinliğinin azalmasına yol açan subterapötik klaritromisin düzeylerine neden olabilir. Ayrıca, CYP3A indükleyicisinin plazma düzeyinin de izlenmesi gerekebilir; klaritromisinin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak bu ilacın düzeyi artabilir (bkz. uygulanan CYP3A4 inhibitör ürün bilgisi). Rifabutin ve klaritromisinin eş zamanlı kullanımında, rifabutin serum düzeyi artarken klaritromisin serum düzeyi azalarak üveit riski artışına yol açar.

Aşağıdaki ilaçlar dolaşımdaki klaritromisin konsantrasyonları üzerinde bilinen veya şüpheli etki gösterir; klaritromisin doz ayarlaması veya alternatif tedaviye geçiş gerekli olabilir.

Efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin:
Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyaranları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14-OH-klaritromisini arttırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH-klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklı olduğundan, klaritromisin ve enzim indükleyicilerin birlikte uygulanması sırasında amaçlanan terapötik etki bozulabilir.

Etravirin:
Klaritromisin maruziyeti etravirin tarafından azaltılmıştır; bununla birlikte aktif metabolit olan 14-OH klaritromisin konsantrasyonları artmıştır. 14-OH-klaritromisin, *Mycobacterium avium* kompleksine (MAC) karşı aktiviteyi azalttığından, bu patojene karşı genel aktivite değişebilir; bu nedenle MAC tedavisi için klaritromisine alternatifler düşünülmelidir.

Flukonazol:
21 sağlıklı gönüllüye günde 200 mg flukonazol ve günde iki kere 500 mg klaritromisin eşzamanlı uygulanması, ortalama kararlı durum minimum klaritromisin konsantrasyonunda (C_{min}) ve eğri altındaki alanda (EAA) sırasıyla % 33 ve % 18 artışlara yol açmıştır. Aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin kararlı durum konsantrasyonları, flukonazol ile birlikte uygulanmasından önemli ölçüde etkilenmemiştir. Klaritromisin doz ayarlaması gerekli değildir.

Ritonavir: 8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandıkları farmakokinetik bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyon ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile klaritromisin C_{maks}'ı % 31, C_{min}'i % 182 ve EAA % 77 artmıştır. 14-OH klaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş tedavi penceresi nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: Kreatinin klirensi (CL_{CR}) 30-60 mL/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CL_{CR}<30 mL/dak. olan hastalarda, doz % 75 azaltılmalıdır. Günde 1g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Renal işlevleri azalmış hastalarda farmakolojik bir artırıcı olarak ritonavir, atazanavir ve sakinavir gibi diğer HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında benzer doz ayarlamaları düşünülmelidir (bkz. bölüm Çift-yönlü İlaç Etkileşimleri).

Klaritromisinin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri

CYP3A-kaynaklı Etkileşimler

CYP3A'yı inhibe ettiği bilinen klaritromisin ile öncelikli olarak CYP3A tarafından metabolize edilen bir ilacın birlikte verilmesi bu ilaçların konsantrasyonlarında hem terapötik ve hem de advers etkilerin artışına veya uzamasına yol açabilecek artışlara neden olabilir.

CYP3A substratları astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin alan hastalarda klaritromisin kullanımı, QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil kardiyak aritmi riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Klaritromisin kullanımı ayrıca ergot alkaloidleri, oral midazolam, başlıca CYP3A4 (örn. lovastatin ve simvastatin) tarafından metabolize edilen HMG CoA redüktaz inhibitörleri, kolşisin, tikagrelor ve ranolazin ile kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Klaritromisin, CYP3A enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenlik sınırına sahipse (örneğin karbamezapin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa, diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eğer mümkünse, CYP3A tarafından öncelikli olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlaması düşünülmelidir.

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A izozimi tarafından metabolize edildiği bilinmekte veya bundan kuşkulanılmaktadır (ancak bu liste kapsamlı değildir):
Alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ibrutinib ergot alkoloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam (intravenöz), omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipik antipsikotikler (örn. ketiapin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam ve vinblastin. Sitokrom P450 sistemi içindeki diğer izoenzimler yoluyla benzer mekanizmalarla etkileşen ilaçlar arasında fenitoin, teofilin ve valproat bulunur.

Antiaritmikler

Klaritromisinin, kinidin veya disopiramid ile birlikte kullanımıyla oluşan Torsades de Pointes bildiren pazarlama sonrası raporları vardır. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QT uzaması açısından elektrokardiyografiler ile izlenmesi gereklidir. Kinidin ve disopiramid serum düzeyleri klaritromisin tedavisi sırasında izlenmelidir.

Klaritromisin ve disopiramidin birlikte uygulanmasıyla hipoglisemiye ilişkin pazarlama

sonrası raporlar mevcuttur. Klaritromisin tedavisi sırasında kinidin ve disopiramidin serum seviyeleri izlenmelidir.

Oral hipoglisemik ajanlar ve/veya İnsülin
Nateglinid ve repaglinid gibi bazı hipoglisemik ilaçlarla, CYP3A enziminin klaritromisin tarafından inhibisyonu söz konusu olabilir ve birlikte kullanıldığında hipoglisemiye neden olabilir. Glikozun dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.

Omeprazol
Sağlıklı yetişkin deneklere klaritromisin (8 saatte bir 500 mg), omeprazol (günde 40 mg) ile kombinasyon halinde verildi. Omeprazolün kararlı durum plazma konsantrasyonları (C_{maks}, EAA_{0-24} ve $t_{1/2}$ sırasıyla % 30, % 89 ve % 34 arttı), klaritromisinin birlikte uygulanmasıyla arttı. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil
Fosfodiesteraz inhibitörlerin herbiri, en azından kısmi olarak, CYP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir. Klaritromisinin sildenafil, tadalafil veya vardenafil ile birlikte verilmesi artmış fosfodiesteraz inhibitor maruziyetine yol açabilir. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile birlikte klaritromisin verildiği zaman bu ilaçların dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

Teofilin, Karbamazepin
Klinik çalışmalar, teofilin ve karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması sonucunda, kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede ama istatistiki olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) bir artış olduğunu göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Tolterodin
Tolterodin'in öncelikli metabolizma yolu sitokrom P450'nin 2D6 izoformu (CYP2D6) aracılığı iledir. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı iledir. Bu topluluk alt grubunda CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin dozunun azaltılması CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'yı zayıf metabolize eden toplulukta klaritromisin kullanımı, varlığında gerekli olabilir.

Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam)
Midazolam, klaritromisin tablet (günde 2 kez 500 mg) ile birlikte verildiğinde, midazolamın EAA değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral uygulamadan sonra 7 kat artmıştır. Oral midazolam ve klaritromisinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Aynı önlemler, triazolam ve alprazolam dahil olmak üzere CYP3A tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinler için de geçerli olmalıdır.

CYP3A'ya çok fazla bağımlı olmayan benzodiazepinler için (temazepam, nitrazepam,

lorazepam), klaritromisin ile klinik olarak önemli bir etkileşim olası değildir.

Pazarlama sonrası klaritromisin ve triazolamın eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uykululuk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Klaritromisin ile şu ilaçlar arasındaki etkileşimi açıklayan hiçbir insan in vivo verisi mevcut değildir: aprepitant, eletriptan, halofantrin ve ziprasidon. Ancak, in vitro veriler bu ilaçların CYP3A substratları olduğunu gösterdiğinden, klaritromisin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Eletriptan, klaritromisin gibi CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır.

Klaritromisin dahil CYP3A inhibitörlerinin siklosporin, takrolimus, metilprednizolon, vinblastin ve silostazol ile ilaç etkileşimlerine ilişkin spontan ve yayınlanmış raporlar bulunmaktadır.

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAC'lar)
DOAC dabigatran, akış taşıyıcı P-gp için bir substrattır. Rivaroxaban ve apiksaban, CYP3A4 yoluyla metabolize edilir ve ayrıca P-gp için substratlardır. Klaritromisin, özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda bu ajanlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4)

<u>Diğer İlaç Etkileşimleri</u>
Kolşisin:
Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarıya-akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein'in (Pgp) bir substratıdır. Klaritromisin ve diğer makrolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolşisin birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibisyonu, kolşisine maruziyette artışa öncülük edebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Digoksin:
Digoksinin dışarı akış taşıyıcısı (*efflux transporter*) olan P-glikoprotein (Pgp) için bir substrat olduğu düşünülmektedir. Klaritromisinin Pgp'yi inhibe ettiği bilinmektedir. Klaritromisin ile digoksin birlikte verildikleri zaman Pgp'nin klaritromisin tarafından inhibe edilmesi digoksin maruziyetinde artışa yol açar. Klaritromisin ile eş zamanlı olarak digoksin alan hastalarda artmış serum digoksin konsantrasyonları pazarlama sonrası gözlem çalışmalarında bildirilmiştir. Bazı hastalarda potansiyel ölümcül aritmileri de kapsayan digoksin toksisitesi ile uyumlu klinik bulgular gözlenmiştir. Hastalar digoksin ve klaritromisini birlikte kullanırlarken serum digoksin konsantrasyonları dikkatli izlenmelidir.

Zidovudin:
HIV-enfeksiyonlu yetişkinlere sürekli olarak oral klaritromisin ve zidovudin uygulanması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Klaritromisin eşzamanlı uygulanan oral zidovudin emilimini engellediğinden, bu etkileşim klaritromisin ve zidovudin

dozlarının 4 saatlik aralarla kullanılması sonucu önlenebilir. Bu etkileşim, klaritromisin süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideoksinozin alan pediyatrik HIV- enfekte hastalarda gözlenmemiştir. Bu etkileşim klaritromisin, intravenöz infüzyon ile uygulandığında muhtemel değildir.

Fenitoin ve Valproat:
Klaritromisin dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile CYP3A ile metabolize olduğu düşünülmeyen ilaçlar (örn. fenitoin ve valproat) arasındaki etkileşime ilişkin spontan ya da yayınlanmış bildirimler mevcuttur. Bu ilaçlar klaritromisin ile eş zamanlı kullanıldığında serum düzeylerinin saptanması önerilir. Serum düzeylerinin artışı bildirilmiştir.

Klaritromisinin lomitapid ile eşzamanlı uygulanması transaminazlarda belirgin artış potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

<u>Klaritromisin ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler</u>
Atazanavir
Klaritromisin ve atazanavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtığı yönünde kanıt mevcuttur. Klaritromisinin (500 mg/günde 2 kez) atazanavir (400 mg/günde 1 kez) ile birlikte verilmesi klaritromisine maruziyette 2 kat artışa ve 14-OH-klaritromisin maruziyetinde % 70 azalmaya ve atazanavirin EAA değerinde % 28 artışa yol açar. Klaritromisinin geniş terapötik penceresi nedeni ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda doz düşürülmesi gerekmez. Orta dereceli böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-60 mL/dak), klaritromisin dozu % 50 azaltılmalıdır. Kreatinin klirensi <30 mL/dak olan hastalarda uygun klaritromisin formülasyonu kullanılarak klaritromisin dozu % 75 azaltılmalıdır. 1000 mg'dan yüksek günlük dozlarda klaritromisin proteaz inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir.

Kalsiyum Kanal Blokörleri
Hipotansiyon riskinden dolayı, klaritromisin ve CYP3A4 ile metabolize olan kalsiyum kanal blokörleri (örn. verapamil, amlodipin, diltiazem) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Etkileşimden dolayı klaritromisin ve kalsiyum kanal blokörlerinin plazma konsantrasyonları artabilir. Klaritromisin ve verapamili birlikte alan hastalarda hipotansiyon, bradiaritmi ve laktik asidoz gözlenmiştir.

İtrakonazol
Klaritromisin ve itrakonazolün her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açar. Klaritromisin itrakonazolün plazma seviyelerini yükseltebilirken itrakonazol klaritromisinin plazma seviyelerini yükseltebilir.

İtrakonazol ve klaritromisini eş zamanlı olarak alan hastalar artmış veya uzamış farmakolojik etki belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Sakuinavir
Klaritromisin ve sakuinavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü

ilaç etkileşimine yol açtıkları yönünde delil vardır.

Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (EAA) ve maximum konsantrasyonu (C_{maks}) tek başına sakuinavir alımına göre % 177 ve % 187 daha fazla olarak saptanmıştır. Klaritromisin EAA ve C_{maks} değerleri tek başına klaritromisin alımına göre yaklaşık % 40 daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki ilacın çalışılmış olan dozlarda/formülasyonlarda sınırlı bir zaman için eş zamanlı olarak verilmesi halinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Yumuşak jelatin kapsül formülasyonu kullanımında ilaç etkileşim çalışmalarının gözlemleri sakuinavir sert jelatin kapsül kullanımındaki etkileri temsil etmeyebilir. Tek başına sakuinavir tedavisi ilaç etkileşim çalışmalarındaki gözlemler sakuinavir/ritonavir tedavisindeki etkileri temsil etmeyebilir. Sakuinavir ritonavir ile birlikte eş zamanlı olarak verildiğinde, ritonavirin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünülmelidir (yukarıya bkz.- Ritanonavir).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Oral kontraseptif kullanan hastalar, ishal, kusma veya ani kanama meydana gelirse kontraseptif başarısızlık olasılığı olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi:
Hayvanlar üzerinde yapılan çalımalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası geliim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

KLAMER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelik sırasında klaritromisin kullanımının güvenliği belirlenmemiştir. Birinci ve ikinci trimesterde klaritromisine maruz kalmayı değerlendiren bazı gözlemsel çalışmalar, aynı dönemde antibiyotik kullanılmaması veya başka antibiyotik kullanımına kıyasla düşük yapma riskinin arttığını bildirmiştir. Hamilelik sırasında klaritromisin dahil makrolid kullanımı ile majör konjenital malfarmasyon riski üzerine mevcut epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle, risklere karşı yararları dikkatlice değerlendirilmeden hamilelik sırasında kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi:
Bebeklerin emzirilmesi sırasında klaritromisin kullanımının güvenliği belirlenmemiştir. Klaritromisin insan sütüne küçük miktarlarda geçer. Sadece anne sütüyle beslenen bir bebeğin, anne ağırlığına göre ayarlanmış klaritromisin dozunun yaklaşık %1,7'sini alacağı tahmin edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Klaritromisinin insanlarda doğurganlık üzerindeki etkisine ilişkin mevcut veri yoktur. Sıçanlarda yapılan doğurganlık çalışmalarında herhangi bir yan etki gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Klaritromisinin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. İlaç ile baş dönmesi, vertigo, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu ortaya çıkma potansiyeli hastaların araç ya da makine kullanması öncesinde dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler
Klaritromisin tedavisinin yetişkinlerde ve pediyatrik popülasyonda en sık ve yaygın görülen advers reaksiyonları karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma ve tat alma bozukluğudur. Bu advers reaksiyonlar genellikle hafif şiddette olup makrolid antibiyotiklerinin bilinen güvenlilik profili ile uyumludur.

Klinik çalışmalarda saptanan bu gastrointestinal advers reaksiyonların insidansı açısından önceden mikobakteriyel enfeksiyon olan ve olmayan hasta popülasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Aşağıdaki tablo, klinik çalışmalarda ve klaritromisin hızlı salimli tabletler, oral süspansiyon granülleri, enjeksiyonluk çözelti tozu ve modifiye salimli tabletlerle ilgili pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonları göstermektedir.

Klaritromisin ile en azından ilişkisi olası bulunan reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000 ile < 1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmeyen (pazarlama sonrası deneyime ilişkin advers reaksiyonlar; mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar ciddiyet değerlendirmesine göre azalan ciddiyete göre sunulmuştur.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)*
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Selülit[1],Kandidiyazis, gastroenterit[2], enfeksiyon[3] vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel,
Kan ve lenf sistemi			Lökopeni, nötropeni[4], trombositemi[3], eozinofili[4]	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları[5]			Anafilaktoid reaksiyon[1], hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete, sinirlilik[3]	Psikotik bozukluk, Konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani
Sinir sistemi hastalıkları		Disguzi baş ağrısı	Bilinç kaybı[1], diskinezi[1] baş dönmesi, uyku hali, tremor	Konvülsiyon, aguzi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırlık
Kardiyak hastalıklar			Kalp durması[1], atriyal fibrilasyon[1], elektrokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistol[1],palpitasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Damar genişlemesi[1]		Hemoraji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Astım[1], burun kanaması[2], pulmoner emboli[1]	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Yemek borusu iltihabı[1], gastroözofageal reflü hastalığı[2],gastrit, proktalji[2], stomatit, glossit, abdominal distansiyon[4], konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Kolestaz[4], hepatit[4], alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama glutamil transferaz artışı[4]	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Dermatit büllöz[1] pruritus, ürtiker, makulopapular döküntü[3]	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne, Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (örn.akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP))
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas spazmları[3], kas-iskelet sertliği[1], kas ağrısı[2]	Rabdomiyoliz [2,*], miyopati
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Kan kreatinin artışı[1], kan üre artışı[1]	Renal yetmezlik, interstisyal nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi flebiti[1]	Enjeksiyon bölgesi ağrısı[1], enjeksiyon bölgesi iltihabı[1]	Halsizlik[4], pireksi[3], asteni, göğüs ağrısı[4], titreme[4], yorgunluk[4]	
Araştırmalar			Albümin globulin oranı anormali[1], kanda alkalin fosfataz artışı[4], kan laktat dehidrogenaz artışı[4]	Uluslararası normalleştirilmiş oranı artışı, protrombin zamanında uzama, anormal renkte idrar

[1]Yalnızca Enjeksiyon için Çözelti için Toz formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[2] Yalnızca Genişletilmiş Salımlı Tabletler formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[3] Yalnızca Oral Süspansiyon için Granül formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[4] Yalnızca Hızlı Salımlı Tablet formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
* Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Hasta maruziyetinin, klaritromisin için 1 milyar hasta tedavi gününden fazla olduğu tahmin edilmektedir.
**Rabdomiyoliz raporlarının bazılarında, klaritromisin, rabdomiyoliz ile ilişkili olduğu bilinen diğer ilaçlarla (statinler, fibratlar, kolşisin veya allopurinol gibi) eşzamanlı olarak uygulanmıştır.

Pediyatrik popülasyonlar
Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, türü ve ciddiyetinin yetişkinlerdeki ile aynı olması beklenir.

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Hastalar
Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre yüksek doz klaritromisin ile tedavi edilen AIDS hastaları veya bağışıklık sistemi bozuk diğer hastalarda, muhtemelen klaritromisin uygulamasıyla ilişkili advers olayları, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) hastalığının veya araya giren hastalığın altında yatan belirtilerden ayırt etmek genellikle zordur.
1000 mg klaritromisin toplam günlük dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından en sık bildirilen advers reaksiyonlar: bulantı, kusma, tat alma bozukluğu, karın ağrısı, diyare, döküntü, gaz, baş ağrısı, konstipasyon, duyma bozukluğu, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve serum glutamik pirüvik asit transaminaz (SGPT) yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomnia ve ağız kuruluğu bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi bozulmuş bu hastalarda testin en yüksek ya da en düşük düzeyi dışına çıkan laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bu analize göre günlük toplam 1000 mg klaritromisin kullanan hastaların yaklaşık %2-3'ünde SGOT ve SGPT düzeyleri ciddi

biçimde anormal olarak yüksek ve beyaz kan hücresi ile trombosit sayısı anormal olarak düşük bulunmuştur. Bu tedavi grubunda daha az oranda kan üre nitrojeninde yükselme saptanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar
Raporlar, aşırı miktarlarda klaritromisin alımının gastrointestinal semptomlara neden olabileceğini göstermektedir. Doz aşımı belirtileri, büyük ölçüde advers reaksiyonların profiline karşılık gelebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 gram klaritromisin almış ve mental durum değişikliği, paranoid davranış, hipokalemi ve hipoksemi göstermiştir.

Tedavi
Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisinin serum seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden önemli ölçüde etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller – Makrolidler
ATC kodu: J01FA09

Etki mekanizması
Klaritromisin, eritromisin A'nın yarı sentetik bir türevidir. Antibakteriyel etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt birimine bağlanarak gösterir ve protein sentezini baskılar.

Klaritromisin, standart klinik izolat suşlarına karşı mükemmel *in vitro* aktivite gösterir. Çok çeşitli aerobik ve anaerobik gram pozitif ve gram negatif organizmalara karşı oldukça güçlüdür. Klaritromisinin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC), genellikle eritromisinin MIC'lerinden iki kat daha düşüktür.

İn vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'*ye* karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Klaritromisin, *Helicobacter pylori* üzerinde bakterisidal bir etkiye sahiptir; etki, asidik bir ortama göre inert bir ortamda daha güçlüdür.
In vitro ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen veriler, bu antibiyotiğin *Mycobacterium* cinsinin

klinik olarak ilgili mikroorganizmaları üzerinde aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *İn vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, Pseudomonas türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer Gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisine *in vitro* ve *in vivo* duyarlı mikroorganizmalar aşağıda listelenmiştir.

Aerobik Gram-pozitif Bakteriler: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes.*

Aerobik Gram-negatif Bakteriler: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila,*
Diğer mikroorganizmalar: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*

Mikobakteriler *Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC): Mycobacterium avium ve Mycobacterium intracellulare* içerir.

Beta laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerinde bir etkisi yoktur.

NOT: Metisiline dirençli ve oksasiline dirençli *Staphylococci*suşlarının çoğu, aynı zamanda klaritromisine de dirençlidir.

Mikro-aerofilik bakteriler: *Helicobacter pylori*

Çalışmalar, aşağıdaki mikroorganizmaların *in vitro* olarak klaritromisine duyarlı olduğunu göstermiştir, ancak bu çalışmaların klinik önemi, uygun şekilde belgelenmiş klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır:

Aerobik Gram-pozitif Bakteriler; *Streptococcus agalactiae, Streptococci (Grup C,F,G), Streptococcus viridans*

Aerobik Gram-negatif Bakteriler; *Bordetella pertussis, Pasteurella multocida*

Anaerobik Gram-pozitif Bakteriler; *Bacteroides melaninogenicus*

Anaerobik Gram-pozitif Bakteriler; *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Campylobacter jejuni*

Klaritromisinin insanlarda mikrobiyolojik olarak aktif metaboliti 14-OH-klaritromisindir. Bu metabolit, iki katı daha aktif olduğu *H. influenzae,* dışında çoğu organizma için ana bileşik kadar aktif veya ondan 1-2 kat daha az aktiftir. Ana bileşik ve 14- OH-metaboliti, *H. influenzae* üzerinde bakteriyel suşlara bağlı olarak *in vitro* ve *in vivo* olarak aditif veya sinerjik etki yapmaktadır.
Çeşitli deneysel hayvan enfeksiyon modellerinde, klaritromisinin eritromisinden 2 ila 10 kat

daha etkili olduğu bulundu.

Örneğin farelerde, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *H. influenzae*'nin neden olduğu sistemik enfeksiyon, deri altı apsesi ve solunum yolu enfeksiyonlarında klaritromisinin eritromisinden daha etkili olduğu bulundu.

Legionella ile enfekte kobaylarda bu etki daha belirgindi; intraperitoneal yoldan verilen 1,6 mg/kg/gün dozundaki klaritromisin, 50 mg/kg/gün dozundaki eritromisine göre daha etkiliydi.

Direnç mekanizması
S. pneumoniae, S. pyogenes ve S. aureus'ta makrolidlere karşı kazanılmış direnç, esas olarak iki mekanizmadan biri yoluyla ortaya çıkar (yani *erm* ve *mef* veya *msr*). Antibakteriyel ilacın ribozomlara bağlanması ribozomun enzim metilasyonunu engeller (*erm*). Alternatif olarak, hücre dışında aktif taşıma mekanizması (*mef* veya *msr*), antibakteriyel ajanı hücreden pompalayarak amaca ulaşmada, ribozom, antibakteriyel ajana müdahale edebilir. Edinilmiş direnç mekanizmaları *Moraxella* veya *Haemophilus spp* için tanımlanmamıştır.

Makrolidlere direnç mekanizmaları, eritromisin, klaritromisin, roksitromisin ve azitromisin gibi 14 ve 15 karbonlu lakton halkalı makrolidlere karşı eşit derecede etkilidir. Penisiline direnç ve makrolidlere direnç mekanizmaları ilişkili değildir.

Klaritromisin gibi makrolidler ile linkomisin ve klindamisin gibi linkozamidler arasında *erm* yoluyla gelişen çapraz reaktif aracılara dikkat edilmelidir.

Sınır Değerler:
Aşağıdaki sınır değerler klaritromisin için, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenmiştir.

Sınır Değerler (MİK, µg/mL)		
Mikroorganizma	Duyarlı (≤)	Dirençli (>)
Streptococcus spp	0,25 mg	0,5
Staphylococcus spp.	1	2
Haemophilus spp.	1	32
Moraxella catarrhalis	0,25	0,5
H. pylori eradikasyonu için klaritromisin kullanılır; Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ≤0.25 µg/mL, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından duyarlı kırılma noktası olarak belirlenmiştir.		

Seçilen türlerin kazanılmış direncin ortaya çıkma oranları, farklı coğrafi bölgelerde ve farklı zaman dilimlerinde farklı olabilir ve özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi ederken, belirli bir bölgedeki direnç hakkında bilgi edinilmesi tavsiye edilir. Gerekirse, belirli bir bölgede direnç varlığının, ilacın en azından bazı enfeksiyon türlerinde yararlılığı sorgulanacak kadar yüksek olup olmadığını uzmanlara sorun.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

Klaritromisin, gastrointestinal sistemden - özellikle jejunumda - hızla ve iyi emilir, ancak oral uygulamadan sonra kapsamlı ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. 250 mg'lık bir klaritromisin tabletinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 50'dir. Yiyecekler emilimi biraz geciktirir ancak biyoyararlanım derecesini etkilemez. Bu nedenle klaritromisin tabletler yemekten bağımsız olarak verilebilir. Klaritromisin kimyasal yapısından dolayı (6-O-Metileritromisin) mide asidi tarafından bozunmaya karşı oldukça dirençlidir. Yetişkinlerde günde iki kez 250 mg oral uygulamadan sonra 1 – 2 mcg/ml klaritromisin doruk plazma seviyeleri gözlenmiştir. Günde iki kez 500 mg klaritromisin uygulamasından sonra doruk plazma seviyesi 2,8 µg/ml olmuştur. Günde iki kez 250 mg klaritromisin uygulamasından sonra, mikrobiyolojik olarak aktif 14-hidroksi metaboliti, 0,6 mcg/ml'lik doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Kararlı duruma doz uygulamasından sonraki 2 gün içinde ulaşılır.

Dağılım:

Klaritromisin, farklı bölgelere tahmini 200 - 400 L'lik bir dağılım hacmi ile iyi nüfuz eder. Klaritromisin, bazı dokularda dolaşımdaki ilaç seviyelerinden birkaç kat daha yüksek konsantrasyon sağlar. Hem bademciklerde hem de akciğer dokusunda artmış seviyeler bulunmuştur. Klaritromisin ayrıca gastrik mukusa nüfuz etmektedir.

Klaritromisin terapötik seviyelerde plazma proteinlerine yaklaşık % 70 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Klaritromisin karaciğerde hızla ve yoğun bir şekilde metabolize edilir. Metabolizma, P450 sitokrom sistemini içeren karaciğerdedir. Üç metabolit tanımlanmıştır: N-demetil klaritromisin, dekladinosil klaritromisin ve 14-hidroksi klaritromisin. Klaritromisinin farmakokinetiği, yüksek dozlarda hepatik metabolizmanın doyması nedeniyle doğrusal değildir. Eliminasyon yarılanma ömrü, günde iki kez 250 mg klaritromisin uygulamasından sonra 2 - 4 saatten günde iki kez 500 mg klaritromisin uygulamasından sonra 5 saate çıkmıştır. Aktif 14-hidroksi metabolitinin yarı ömrü, günde iki kez 250 mg klaritromisin uygulamasından sonra 5 ila 6 saat arasında değişmektedir.

Klaritromisinin yaklaşık % 20 - 40'ı değişmemiş etkin madde olarak idrarla atılır. Doz artırıldığında bu oran artar. İlave bir % 10 ila % 15, 14-hidroksi metaboliti olarak idrarla atılır. Geri kalanı feçesle atılır. Böbrek yetmezliği, doz azaltılmazsa plazmadaki klaritromisin düzeylerini yükseltir. Toplam plazma klerensinin yaklaşık 700 mL/dk (11,7 mL/sn) olduğu ve renal klerensinin yaklaşık 170 mL/dk (2,8 mL/sn) olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Azalan böbrek yetmezliği fonksiyonu, klaritromisinin plazma seviyelerinde ve plazmadaki aktif metabolit seviyelerinde artışa neden olur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut, Subkronik ve Kronik Toksisite Çalışmaları:

Oral olarak klaritromisin uygulanan fare, sıçan, köpek ve maymunlarda çalışmalar yapılmıştır. Uygulama süresi, 6 birbirini takip eden ay süresince tek bir oral dozdan tekrarlanan günlük dozlara kadar uzanmıştır. Akut fare ve sıçan çalışmalarında, 5 g/kg. vücut ağırlığındaki tek bir gavajı takiben, 1 sıçan ölmüş, ölen fare olmamıştır. Dolayısıyla, medyan letal doz 5 g/kg'dan (uygulama için en yüksek fizibl doz) daha büyüktür.

14 gün süreyle 100 mg/kg/gün dozunda veya 1 ay süreyle 35 mg/kg/gün dozunda klaritromisine maruz kalan primatlarda klaritromisine atfolunacak hiç bir advers etki görülmedi. Benzer şekilde 1 ay süreyle 75 mg/kg/gün dozuna; 3 ay süreyle 35 mg/kg/gün dozuna veya 6 ay süreyle 8 mg/kg/gün dozuna maruz kalan sıçanlarda da hiç bir advers etki görülmedi. 50 mg/kg/gün dozunu 14 gün, 10 mg/kg/gün dozunu 1 ve 3 ay ve 4 mg/kg/gün dozunu 6 ay, advers etki görülmeksizin tolere eden köpekler, klaritromisine daha hassastılar.

Yukarıda bahsedilen bu klinik çalışmalarda, toksik dozlarda beliren önemli klinik belirtiler; kusma, zayıflık, gıda tüketiminde düşüş ile kilo almada düşüş, salivasyon, dehidrasyon ve hiperaktiviteyi içerir. 28 gün boyunca 400 mg/kg/gün dozu uygulanan 10 maymundan ikisi 8'inci tedavi günü ölmüştür. Sarı renkli dışkı hayatta kalan bazı maymunlar tarafından birkaç izole durumda geçirildi.

Bütün türlerdeki toksik dozlarda, primer hedef organı karaciğerdi. Bütün türlerde hepatotoksisite gelişimi, alkalin fosfataz, alanin ve aspartat amino transferaz, gamma-glutamil transferaz ve/veya laktik dehidrogenazın serum konsantrasyonlarındaki erken artışlarıyla, tespit edilebilirdi. İlacın kesilmesi, bu spesifik parametrelerin konsantrasyonlarının normale dönüşü ile sonuçlandı.

Çeşitli çalışmalarda daha az etkilenen organlar, mide, timus ile diğer lenf dokuları ve böbreklerdi. Terapötik dozlara yakın dozları takiben, konjonktival enfeksiyon ve göz yaşı akması sadece köpeklerde görüldü. 400 mg/kg/gün'lük yoğun dozda, bazı köpekler ve maymunlarda, korneal donukluk ve/veya ödem görüldü.

Fertilite, Üreme, Mutajenite ve Teratojenite:

Fertilite ve üreme çalışmalarında, 150-160 mg/kg/günlük dozlar erkek ve dişi sıçanların, estrus siklusunda, fertilitede, doğumda ve yavruların sayı ve yaşamasında hiç bir advers etkiye sebep olmamıştır.

Wistar (po) ve Spraque-Dawley (po ve ıv) sıçanlarında iki teratojenite çalışması, Yeni Zelanda tavşanlarında bir çalışma ve sinomolog maymunlarda bir çalışma, klaritromisinden kaynaklanan bir teratojenite göstermemiştir. Sadece, benzer dozlarda ve benzer koşullarda Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan ilave bir çalışmada, istatiksel olarak önemsiz insidansta (yaklaşık % 6) kardiyovasküler anomaliler oluşmuştur. Bu anomaliler, koloni içindeki genetik değişimlerin spontan ifadesine bağlı görünmektedir. Farelerde yapılan iki çalışmada, insanlarda kullanılan günlük klinik dozun üst limitinin (500 mg b.i.d) 70 katı doz

uygulanmasını takiben değişken insidansta (% 3'den % 30'a) konjenital damak yarığı görülmesi; maternal ve fetal toksisite olduğunu, ama teratojenite olmadığını ifade eder.
Klaritromisin günlük insan dozunun (500 mg b.i.d) üst limitinin yaklaşık 10 katı uygulandığında, gebeliğin 20'inci gününden itibaren maymunlarda embriyonik kayıba (düşüğe) sebep olmuştur. Bu etki, ilacın çok çok yüksek dozlardaki maternal toksisitesine bağlanmıştır. Maksimum günlük dozun yaklaşık 2.5 - 5 katı uygulanan gebe maymunlardaki ek bir çalışmada, fetusa herhangi bir zarar gelmemiştir.

1000 mg/kg/gün (maksimum insan günlük klinik dozunun yaklaşık 70 katı) dozunun uygunlandığı farelerdeki dominant letal test, mutajenik aktivite açısından açıkça negatiftir ve günde kg başına 500 mg'a kadar doz (maksimum günlük insan klinik dozunun yaklaşık 35 katı) uygulanan sıçanlardaki çalışmada, klaritromisinin bu çok yüksek dozlarına böylesine uzun süre maruz kalmaktan dolayı erkek fertilitesinde fonksiyonel bir bozukluğa rastlanmadı.

Mutajenite:
Mutajenik çalışmalarda (Ames Testi), 25 µg/petri'lik veya daha düşük ilaç konsantrasyonlarında klaritromisin mutajenite potansiyeli göstermemiştir.
50 µg'lık konsantrasyonda ilaç test edilen bütün suşlar için toksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin Listesi
Kroskarmeloz sodyum
Mikrokristalin Selüloz pH 102
Kolloidal silika
Povidon K-30
Magnezyum stearat
Talk
Opadry sarı ve Opadry berrak (İçeriği; Hipromelloz, propilen glikol, titanyum dioksit (E171), hidroksipropil selüloz, sorbitan monooleat, kinolin sarısı (E104), vanillin)

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında ve kutusunda muhafaza ediniz. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Alüminyum blister ambalajda ve bir kutuda 14 tablet olmak üzere satışa sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. VE TİC. A. Ş.
Acıbadem, Köftüncü Sok. No:1
34718 Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

218/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 06.02.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: