

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAROMİN XL 500 mg Değiştirilmiş Salımlı Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klaritromisin.....500 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz.....365 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı film tablet.

Günde bir defa doz uygulanmasını mümkün kılan 500 mg klaritromisin içeren sarı renkli, oblong, çentiksiz film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KLAROMİN XL Değiştirilmiş Salımlı Film Tablet yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda aşağıda belirtilen endikasyonların tedavisinde kullanılır:

- *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan sinüzit, farenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları.
- *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'dan kaynaklanan pnömoni, kronik bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları.
- *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan folikülit, selülit, erizipel gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

KLAROMİN XL Tablet'in yetişkinler için önerilen genel dozu yiyeceklerle birlikte, günde bir defa 500 mg'dır. Daha şiddetli hastalıklarda, doz günde bir defada 2 tablete (1000 mg) çıkartılabilir.

Yetişkinler İçin Doz Rehberi

Enfeksiyon	Doz	Tedavi Süresi
-Farenjit	Günde 500 mg veya ciddi enfeksiyonlarda günde 1000 mg (2x500 mg)	5 -14 gün
-Akut maksiller sinüzit		6 -14 gün
-Kronik bronşitin akut alevlenmesi		5 -14 gün
-Toplumdan kazanılmış pnömoni		6 -14 gün
-Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		5 -14 gün

Uygulama sıklığı ve süresi

Toplumdan kazanılmış pnömoni ve sinüzit için gereken 6 – 14 günlük tedavinin dışında, normal tedavi süresi 5 - 14 gündür.

Uygulama şekli

Tablet bütün olarak kırılmadan ve çiğnenmeden her gün aynı saatte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30ml/dak. altında olan) klaritromisin dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Örneğin, günde bir kez 250 mg veya şiddetli enfeksiyonlarda günde 2 kez 250 mg gibi. MR tablet bölünemediğinden, günlük 500 mg dozu azaltılamamaktadır. KLAROMİN XL böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak. altında olan) kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bu hasta grubunda hemen salınan KLAROMİN tabletleri kullanılmalıdır.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 – 60 ml/dak), günde en çok bir klaritromisin kontrollü salım tablet olacak şekilde doz %50 azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin böbrek fonksiyonları normal, ama karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

6 ay - 12 yaş arasındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda süspansiyon kullanılmıştır. KLAROMİN XL Film Tablet 12 yaşından küçük çocuklarda çalışılmadığından bu yaş altındaki çocuklara verilmemelidir. Çocuklarda kullanılmak üzere süspansiyon formları bulunmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Şiddetli böbrek bozukluğu olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KLAROMİN XL, makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

Günde bir defa uygulanan 500 mg tablet ile doz azaltılması olanaksız olduğundan, KLAROMİN XL, kreatinin klerensi 30 ml/dak. altında olan hastalarda kontrendikedir. Bu hasta grubunda, klaritromisin hemen salınan formları kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

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, pimozid, terfenadin.

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

Klaritromisinin oral midazolam ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.

Klaritromisin QT uzaması ya da Torsades de Pointes dahil ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalara verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Hipokalemi (QT aralık uzaması riski) olan hastalara klaritromisin verilmemelidir.

Böbrek bozukluğu ile birlikte şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda klaritromisin kullanılmamalıdır.

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

Kolşisinin renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda, klaritromisin (ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri) ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç, hamilelerde kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında hamilelik oluşursa hasta fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir.

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

Klaritromisin ile triazolam ve intravenöz midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

QT uzaması riski nedeniyle, klaritromisin koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, hipomagnezemi, bradikardi (<50 vuru/dk) durumunda ya da QT uzaması ile ilişkili diğer tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisin konjenital ya da belgelenmiş kazanılmış QT uzaması ya da ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Psödomembranöz kolit

Makrolidler dahil olmak üzere hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit görülmüştür ve şiddeti hafiften hayatı tehdit eden dereceye kadar uzanabilir. Dolayısıyla, antibakteriyel ajanların uygulanmasından önce, diyaresi bulunan hastalarda bu teşhisin değerlendirmeye alınması önem taşır.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD) klaritromisin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımında bildirilmiştir ve diyarenin şiddeti hafiften ölümcül kolite kadar değişmektedir. Antibakteriyel ajanların tedavisi *C. difficile*'nin çoğalmasına yol açabilecek olan kolonun normal florasında değişikliğe yol açar.

CDAD antibiyotik kullanımını takiben gelişen diyare olan tüm hastalarda dikkate alınmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygulanmasını takiben 2 aydan uzun süre sonra bile CDAD oluşumunun rapor edilmesi dikkatli bir medikal öykü alınmasını gerektirir. Bu nedenle endikasyondan bağımsız olarak klaritromisin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Mikrobiyolojik test yapılmalı ve yeterli tedavi başlanmalıdır. Peristaltizmi baskılayan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin şiddetlendiği bildirilmiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Klaritromisin başlıca karaciğer ve böbrekler yoluyla atılır. Dolayısıyla bozuk karaciğer fonksiyonlu hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin ile karaciğer enzimlerinde artış ve sarılık ile ya da tek başına hepatosellüler ve/veya kolestatik hepatiti de içeren hepatik disfonksiyon bildirilmiştir. Bu hepatik disfonksiyon şiddetli olabilir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Bazı olgularda, ölümcül hepatik yetmezlik bildirilmiştir ve genellikle altta yatan şiddetli hastalık ve/veya eşzamanlı ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karında hassasiyet gibi hepatit belirti ve semptomları ortaya çıktığında klaritromisin hemen kesilmelidir.

Günde bir defa uygulanan 500 mg tablet ile doz azaltılması olanaksız olduğundan, KLAROMİN XL Tablet, kreatinin klerensi 30 ml/dak altında olan hastalarda kontrendikedir. Bu hasta grubunda, klaritromisin hemen salınan formülleri kullanılabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kolşisin

Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksisitesi bildirimleri bulunmaktadır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması gereken durumlarda hastalar kolşisin toksisitesi klinik belirtileri açısından gözlenmelidir. Kolşisin dozu, kolşisin ile klaritromisini birlikte alan tüm hastalarda azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Makrolid antibiyotikler

Klaritromisin ile linkomisin ve klindamisin ile olduğu gibi diğer makrolid antibiyotiklerle çapraz rezistans olasılığı da düşünülmelidir.

Klaritromisin ile diğer ototoksik ilaçlar ve özellikle aminoglikozitlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında ve sonrasında vestibular ve işitme işlevleri izlenmelidir.

Oral hipoglisemik ajanlar/İnsülin

Klaritromisinin ve oral hipoglisemik ajanların ve/veya insülinin eşzamanlı kullanımı, önemli ölçüde hipoglisemiye neden olabilir. Nateglinid, pioglitazon, repaglinid ve rosiglitazon gibi belirli hipoglisemik ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında, klaritromisin CYP3A enziminin inhibisyonuna ve sonuç olarak da hipoglisemiye neden olabilir. Bu gibi durumlarda glukoz seviyesinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Oral antikoagülanlar

Klaritromisin varfarin ile birlikte uygulandığında, ciddi bir hemoraji riski ve INR, protrombin zamanında önemli artış riski vardır. Hastalar eşzamanlı olarak klaritromisin ve antikoagülan kullanırken, INR ve protrombin zamanları sık sık kontrol edilmelidir.

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Klaritromisin'in lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı, bu statinlerin büyük ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilmesi ve klaritromisin ile eşzamanlı tedavinin plazma konsantrasyonlarını arttırarak rabdomiyoliz dahil miyopati riskini arttırması nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Bu statinler ile eşzamanlı olarak klaritromisin alan hastalarda rabdomiyoliz raporlanmıştır. Klaritromisin ile tedavi kaçınılmaz ise tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile terapiye ara verilmelidir.

Klaritromisini statinler ile birlikte reçetelerken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisinin statinler ile eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin kayıtlı olan en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı değerlendirilebilir.

Klaritromisin, sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Pnömoni

Streptococcus pnömoninin makrolidlere karşı direnç geliştirmesi açısından, toplumda kazanılmış pnömoni için klaritromisin verilmeden önce duyarlılık testi yapılması önemlidir. Hastanede kazanılmış pnömonide klaritromisin uygun ek antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Bu enfeksiyonlara sıklıkla makrolidlere direnç geliştirebilen Staphylococcus aureus ve Streptococcus pyogenes ya da her ikisi birlikte neden olur. Bu nedenle duyarlılık testinin yapılması önemlidir. Beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmadığı (örn. allerji nedeniyle) olgularda, klindamisin gibi diğer antibiyotikler ilk seçenek ilaç olabilir. Güncel olarak makrolidlerin yalnızca Corynebacterium minutissimum (eritrazma) kaynaklı enfeksiyonlar, akne vulgaris ve erizipel gibi bazı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarda ve penisilin tedavisinin kullanılmadığı durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Anafilaksi, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, DRESS ve Henoch-Schonlein purpurası gibi şiddetli akut hipersensitivite reaksiyonları durumunda, hemen klaritromisin tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Laktoz:

KLAROMİN XL 365 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

Sisaprid, pimozid, astemizol ve terfenadin:

Klaritromisin sisaprid ile birlikte uygulandığında, sisaprid seviyeleri yükselebilir. Bu durum özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ile ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin pimozid ile birlikte kullanıldığında da benzer etkiler ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Makrolidler, terfenadin ile uygulandıklarında, terfenadin seviyeleri yükselebilir ve

terfenadin metabolizması etkilenebilir. Bu etkilenme sonucu kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmiler gelişebilir (bkz. bölüm 4.3.). On dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada klaritromisin tablet ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin serum düzeyinde 2-3 kat artışlarla ve QT aralığında klinik açıdan saptanabilir bir etkiye yol açmayan uzamayla sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergot alkaloidleri:

Pazarlama sonrası raporlarda klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin eş zamanlı uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğuna işaret edilmektedir. Klaritromisin ve bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Etravirin:

Klaritromisin maruziyeti etravirin ile azalmıştır; bununla birlikte aktif metabolit 14-OHklaritromisin konsantrasyonu artmıştır. 14-OH-klaritromisin Mycobacterium avium kompleksine (MAC) karşı etkinliği azalttığından, bu patojene karşı toplam aktivite değişebilir; bu nedenle MAC tedavisi için klaritromisinin alternatifleri düşünülmelidir.

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar:

CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John Bitkisi) 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. kullanılan CYP3A4 indükleyicisi ürün bilgisi). Rifabutın ve klaritromisinin eşzamanlı kullanımında, rifabutın 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, rifabutın ve rifapentin

Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyarıcıları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(R)-hidroksi-klaritromisini (14-OH-klaritromisini) arttırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH-klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklılık gösterir. Klaritromisin ile birlikte enzim uyarıcılarının verilmesiyle amaçlanan terapötik aktivite bozulabilir.

Flukonazol

200 mg flukonazol ile günde 2 kere 500 mg klaritromisinin birlikte uygulanması sonucu, klaritromisin ortalama kararlı durum C_{min} ve eğri altında kalan alan (EAA) artmış olmasına rağmen, 14-hidroksiklaritromisinin kararlı durum konsantrasyonu önemli derecede etkilenmemiştir. 21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (C_{min}) ve eğri altındaki alan (EAA) sırası ile %33 ve %18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol

ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmemiştir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir

8 saat ara ile 200 mg ritonavir ve 12 saat ara ile 500 mg klaritromisinin eşzamanlı kullanıldığı bir farmakokinetik çalışma klaritromisin metabolizmasında belirgin baskılanmayı göstermiştir. Klaritromisin C_{maks} değeri %31, C_{min} %182 ve EAA değeri %77 artmıştır. 14-OH-klaritromisin oluşumunun tam olarak engellendiği bildirilmiştir. Böyle bir durumda, klaritromisinin geniş terapötik penceresinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda su doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30 – 60 ml/dak. olan hastalarda günde en fazla 1 adet kontrollü klaritromisin tablet kullanımını sağlayacak şekilde, klaritromisin dozu %50 azaltılmalı, $CL_{CR} < 30$ ml/dak. olan şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda ise, istenilen doz düşüklüğünün sağlanması KLAROMİN XL ile mümkün olmadığından, KLAROMİN XL kullanılmamalıdır. Günde 1 g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Renal işlevleri azalmış hastalarda farmakolojik bir artırıcı olarak ritonavir, atazanavir ve sakonavir gibi diğer HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında benzer doz ayarlamaları düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Klaritromisinin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri:

Antiarritmikler

Klaritromisinin kinidin veya disopiramid ile birlikte kullanımı ile Torsades de Pointes görülmüştür. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QTc uzaması açısından elektrokardiyografi ile izlenmesi gereklidir. Klaritromisin tedavisi esnasında bu ilaçların serum seviyeleri kontrol edilmelidir.

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 enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenlik sınırına sahipse (örneğin karbamazepin) 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 kuşkulaniılmaktadır:

Alfentanil, bromokriptin, alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (örneğin varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin, fenitoin, heksobarbital, teofilin ve valproat. Bu liste daha kapsamlı olabilir.

Teofilin, Karbamazepin

Klinik çalışmalar teofilin ve karbamazepinin klaritromisin ile birlikte uygulanması sonucunda, kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede ama istatistiki olarak anlamlı ($p \leq 0.05$) artış olduğunu göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Omeprazol

Birlikte uygulandıklarında, klaritromisinin ve omeprazolün plazma konsantrasyonlarında artış olabilirse de, doz ayarlamasına gerek yoktur. Ayrıca klaritromisin ve omeprazol birlikte uygulandığında, dilde geçici renk değişikliği görülmüştür. Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (C_{maks} , EAA_{0-24} ve $t_{1/2}$ sırası ile %30, %89 ve %34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir. 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.

Ranitidin bizmut sitrat

Klinik olarak önemsiz olmakla birlikte, ranitidin bizmut sitrat ile klaritromisinin birlikte uygulanması ranitidin, bizmut ve 14-hidroksiklaritromisinin plazma konsantrasyonlarının artışı ile sonuçlanmıştır.

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil

Fosfodiesteraz inhibitörlerin her biri, 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 inhibitör maruziyetine yol açabilir. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile birlikte klaritromisin verildiği zaman bu ilaçların dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

Tolterodin

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

Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam)

Midazolam klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde, midazolamın EAA değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral verilmesinden sonra ise 7 kat artmıştır. Oral midazolam ile klaritromisinin eş zamanlı olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Aynı önlemler CYP3A tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinler için de uygulanmalıdır. Eliminasyon için CYP3A'ya bağımlı olmayan benzodiazepinler (temazepam, nitrazepam, lorazepam) için klaritromisin ile klinik olarak önemli etkileşim söz konusu değildir. Pazarlama sonrası klaritromisin ve triazolamın eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uyukuluk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Diğer İlaç Etkileşimleri

Kolşisin:

Kolşisin hem CYP3A hem de dışarıya-akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein (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. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir. Kolşisin, böbrek ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda klaritromisin ile birlikte uygulandığında kolşisin dozu azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (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 fatal 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 eş zamanlı 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 önlenabilir. Bu etkileşim, klaritromisin süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideoksinozin alan pediatrik 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 eşzamanlı kullanıldığında serum düzeylerinin saptanması önerilir. Serum düzeylerinin artışı bildirilmiştir.

Klaritromisinin, aşağıdaki ilaçlarla etkileşimine dair in-vivo insan verisi bulunmamaktadır; aprepitant, eletriptan, halofantrine ve ziprasidon. Fakat in-vitro verilerin bu ilaçların CYP3A substratları olduğunu önermesi sebebiyle klaritromisinin bu ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Eletriptan, klaritromisin gibi CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır.

Klaritromisin dahil CYP3A inhibitörleri ile siklosporin, takrolimus, metilprednizolon, vinblastin ve silostazol etkileşimlerine dair spontan veya yayınlanmış raporlar olmuştur.

Çift-yönlü İlaç Etkileşimleri

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. Klaritromisin geniş terapötik penceresi nedeni ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda doz düşürülmesi gerekmez. Orta dereceli böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak), klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. Kreatinin klerensi <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 ile verapamili birlikte alan hastalarda hipotansiyon, bradikardi 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.

Sakinavir

Klaritromisin ve sakonavirin 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 sakonavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakonavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (EAA) ve minimum konsantrasyonu (C_{min}) tek başına sakonavir alımına göre %177 ve %187 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 sakonavir sert jelatin kapsül kullanımındaki etkileri temsil etmeyebilir. Tek başına sakonavir tedavisi ilaç etkileşim çalışmalarındaki gözlemler sakonavir/ritonavir tedavisindeki etkileri temsil etmeyebilir. Sakonavir ritonavir ile birlikte eş zamanlı olarak verildiğinde, ritonavirin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Didanosin

KLAROMİN tabletlerinin didanosin ile eş zamanlı olarak HIV ile enfekte yetişkinlere uygulandığında didanosinin farmakokinetiğinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olmadığı kaydedilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Klaritromisin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından gebelik sırasında kullanımının güvenilirliği saptanmamıştır. Bu nedenle, KLAROMİN Film Tablet 'in dikkatli biçimde yarar risk değerlendirmesi yapılmadan kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Klaritromisin'in emzirilen bebeklerdeki güvenilirliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite ve üreme çalışmalarında, 150-160 mg/kg/günlük dozlar erkek ve dişi sıçanların, estrus siklusunda, fertilitede, doğumda ve yavruların sayı ve yaşamasında hiçbir advers etkiye sebep olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klaritromisin'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. İlaç ile baş dönmesi, vertigo, konfüzyon ve dezoryantasyon 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 değişiklikleridir. Bu advers reaksiyonlar genellikle hafif şiddette olup makrolid antibiyotiklerinin bilinen güvenilirlik profili ile uyumludur.

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

Klaritromisin ile en azından ilişkisi olası bulunan reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$) ve bilinmeyen (pazarlama sonrası deneyime ilişkin advers reaksiyonlar; mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar şiddet değerlendirmesine göre azalan şiddete göre sunulmuştur.

Klaritromisin ile Bildirilen Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$)	Bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)*
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Kandidiazis, gastroenterit, vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani
Sinir sistemi hastalıkları		Disjözi, baş ağrısı, tat değişikliği	Baş dönmesi, somnolans, tremor	Konvülziyon, agözi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırılık
Kardiyak hastalıklar			Elektrokardiyogramda uzamış QT, palpasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi
Vasküler hastalıklar				Hemoraji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Epistaksis	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Gastroözofageal reflü hastalığı, gastrit, proktalji, stomatit, glossit, konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği
Hepatobilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Pruritus, ürtiker	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne,

				Henoch-Schonlein purpurası
Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Miyalji	Rabdomiyoliz** Miyopati
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Renal yetmezlik, interstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Asteni	
Araştırmalar				Uluslararası normalleştirilmiş oranı artışı, protrombin zamanında uzama, anormal renkte idrar
<p>*Bilinmeyen bir büyüklükteki popülasyonda gönüllü olarak bildirilen bu reaksiyonların sıklıklarının ya da ilaç ile nedensel ilişkisinin saptanması her zaman mümkün olmamaktadır. Klaritromisin için hasta kullanımı en az 1 milyar hasta tedavi günü olarak hesaplanmıştır.</p> <p>** Bazı rabdomiyoliz raporlarında klaritromisin, rabdomiyoliz ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla (statinler, fibratlar, kolşisin veya allopurinol gibi) eşzamanlı olarak uygulanmıştır.</p>				

Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksisitesi bildirimleri vardır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Hastalardaki advers etkiler: Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisinin yüksek dozları ile tedavi edilen AIDS hastaları veya bağışıklık sistemi bozuk diğer hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla alakalı advers etkileri altta yatan HIV hastalığının veya seyir eden hastalığın belirtilerinden ayırt etmek genellikle zordur.

1000 mg ve 2000 mg klaritromisin toplam günlük dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından en sık bildirilen advers reaksiyonlar: bulantı, kusma, tat değişiklikleri, karın ağrısı, diyare, döküntü, gaz, baş ağrısı, konstipasyon, duyma bozukluğu, SGOT ve SGPT yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomni ve ağız kuruluğu bildirilmiştir. İnsidans açısından 1000mg ve 2000mg tedavisi arasında fark saptanmazken, günlük 4000mg klaritromisin tedavisinde insidans 3-4 kat artmıştır.

Bağışıklık sistemi bozulmuş bu hastalarda testin en yüksek ya da en düşük düzeyi dışına çıkan laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bu analize göre günlük toplam 1000mg ya da

2000mg klaritromisin kullanan hastaların yaklaşık %2-3'ünde SGOT ve SGPT düzeyleri yüksek ve beyaz kan hücresi ile trombosit sayısı normalden düşük bulunmuştur. Bu iki tedavi grubunda daha az oranda kan üre nitrojeninde yükselme saptanmıştır. Günlük 4000 mg doz grubunda beyaz kan hücresi dışındaki tüm parametrelerde insidans biraz daha yüksek olmuştur.

Laboratuvar bulgularında değişiklikler:

Klinik açıdan önemli olabilecek laboratuvar bulgularındaki değişimler şunlardır.

Karaciğer: Yükselmiş SGPT (ALT) < %1, SGOT (AST) < %1, GGT < %1, alkalin fosfataz < %1, LDH < %1 ve total bilirubin < %1.

Hematoloji: Azalmış lökosit sayısı < %1 ve yüksek protrombin zamanı %1.

Böbrek: Yüksek BUN %4 ve yüksek serum kreatinini < %1

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 bildirilmesi 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

Aşırı miktarlarda klaritromisin alımının, gastrointestinal (mide – bağırsak ile ilgili) semptomları vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış ve mental durumda değişimler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi görülmüştür. 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 etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller-Makrolidler
ATC Kodu: J01FA09

Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir. Kimyasal adı 6-0 metileritromisin A'dır.

Klaritromisin antibakteriyel etkisini duyarlı bakterinin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini inhibe ederek gösterir.

14-OH klaritromisin metaboliti klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktivitesi sayesinde *Haemophilus influenza*'ya karşı ana bileşiğe nazaran 2 kat daha etkilidir.

Mikrobiyolojisi

Klaritromisinin aşağıdaki organizmaların suşlarına karşı, hem in vitro olarak, hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.1).

Gram pozitif aeroblar: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*

Gram negatif aeroblar: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* (*Branhamella*), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*

Diğer mikroorganizmalar: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Mikobakteriler: *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium intracellulare*'den oluşan *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC), *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium leprae*.

Beta laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerinde bir etkisi yoktur.

NOT: Metisiline dirençli ve oksasiline dirençli stafilokokların çoğu suşları klaritromisine dirençlidir.

Klaritromisinin, aşağıdaki organizmaların çoğu suşlarına karşı *in-vitro* olarak etkili olduğu gösterilmekle beraber, klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Gram pozitif aeroblar: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (Grup C.F.G), *Viridans grubu streptococci*

Gram negatif aeroblar: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*

Gram pozitif anaeroblar: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*

Gram negatif anaeroblar: *Bacteroides melaninogenicus*

Spiroketler: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*

Kampilobakterler: *Campylobacter jejuni*

Duvarlılık Testleri

Zon çaplarının ölçüldüğü kantitatif yöntemler antibiyotik duyarlılığının en hassas tahminlerini vermektedir. Önerilen bir işlemde duyarlılık testi için 15 mikrogram klaritromisin emdirilmiş diskler kullanılmaktadır; bu disk testindeki inhibisyon zon çapları ile klaritromisinin MIC değerleri aralarında korelasyon vardır. MIC buyyon veya agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmektedir.

Bu prosedürle, laboratuvarından gelen bir rapordaki "duyarlı" ifadesi, enfeksiyon etkeni olan organizmanın tedaviye yanıt verebileceğini göstermektedir. Rapordaki "dirençli" ifadesi, enfeksiyon etkeni olan organizmanın tedaviye yanıt vermeyebileceğini göstermektedir. Rapordaki "ara duyarlılık" ifadesi ilacın terapötik etkisinin belirsiz olabileceğini veya yüksek dozlar kullanıldığında organizmanın duyarlı olabileceğini göstermektedir. (Bu son ifade aynı zamanda orta derecede duyarlı olarak da belirtilebilir).

Duyarlı, dirençli ve ara duyarlılık için mutlak sınırlarla ilgili olarak ülkeye veya bölgeye özgü bilgilere başvurunuz.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Günde bir defa 500 mg kontrollü salımlı klaritromisin tabletleri verilen tok kişilerde, klaritromisin ve 14-hidroksiklaritromisinin kararlı durum pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 1.3 ve 0.48 mcg/ml'dir. Ana ilaç ve metabolitinin eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 5.3 ve 7.7 saattir. Klaritromisin kontrollü salım tablet bir defada 1000 mg uygulandığında (2 x 500 mg) klaritromisin ve hidroksi-metabolitinin kararlı durum C_{maks} değerleri sırasıyla 2.4 mcg/ml ve 0.67 mcg/ml'dir. 1000 mg doz seviyesinde ana ilacın yarı ömrü yaklaşık 5.8 saatken, 14- hidroksiklaritromisinininki yaklaşık 8.9 saattir. Hem 500 mg, hem de 1000 mg dozlar için T_{maks} değeri yaklaşık 6 saattir.

Klaritromisin 500 mg kontrollü salım tabletin absorpsiyon derecesi, eşit dozlar uygulandığında hemen salınan klaritromisin 250 mg ve 500 mg tablete eşdeğerdir. Mutlak biyoyararlanım %50'dir.

Dağılım:

İnsan plazmasında klaritromisinin proteine bağlanma oranı, 0.45-4.5 mcg/ml'lik konsantrasyonlarda, yaklaşık %70'dir. En yüksek klaritromisin konsantrasyonları genellikle doku/plazma oranının 10 ila 20 olduğu akciğer ve karaciğerde bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Klaritromisin ve metaboliti 14-hidroksiklaritromisin vücut doku ve sıvılarına kolayca dağılır. Klaritromisinin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu önemli seviyede değildir. Doku konsantrasyonları, genellikle serum konsantrasyonlarından bir kaç kat daha fazladır.

Eliminasyon:

Klaritromisin dozunun yaklaşık %40'ı üriner yolla atılır. Feçesle eliminasyon yaklaşık %30'dur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Klaritromisin doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Kararlı durumda 14-hidroksiklaritromisin düzeyleri klaritromisin dozuyla orantılı olarak artmaz ve klaritromisin ve hidroksillenmiş metabolitinin görünür yarılanma ömürleri daha yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir. Klaritromisinin doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber, klaritromisinin doğrusal olmayan metabolizmasının daha yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği: Sağlıklı bir insan grubunu karaciğer yetmezliği olan bir grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada günde iki defa 250 mg klaritromisin ve üçüncü gün tek doz 250 mg klaritromisin verildikten sonra gruplar arasında kararlı durum plazma düzeyleri ve klaritromisinin sistemik klerensi yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, 14-OH metabolitinin kararlı durum konsantrasyonları karaciğer yetmezliği olan olguların grubunda belirgin ölçüde daha düşüktür. Ana bileşiğin 14-hidroksilasyon yoluyla metabolik klerensindeki bu azalma, ana ilacın renal klerensindeki artışla kısmen dengelenmekte ve sonuçta ana ilaç için, karaciğer yetmezliği olan ve sağlıklı bireylerde kıyaslanabilir kararlı durum düzeyleri ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan ama böbrek fonksiyonu normal bireylerde doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir.

Böbrek Yetmezliği: Böbrek yetmezliği olanlarda, klaritromisin ve 14-OH metaboliti için plazma düzeyleri yarı ömür, C_{maks} ve C_{min} daha yüksektir ve EAA daha büyüktür. K_{elim} ve üriner atılım düşüktür. Bu parametreler arasındaki farkın derecesi, böbrek bozukluğunun derecesi ile orantılıdır; böbrek bozukluğu ne kadar şiddetli ise, fark o derecede anlamlıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli).

Yaşlılarda: Yaşlılarda, hem ana ilaç hem de 14-OH metaboliti için dolaşımdaki plazma seviyeleri daha yüksek, eliminasyon ise daha yavaştır. Bununla birlikte, klaritromisin klerensi yaşa değil, renal fonksiyona bağlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut, subkronik ve kronik toksisite: Oral olarak klaritromisin uygulanan fare, sıçan, köpek ve/veya maymunlarda çalışmalar yapılmıştır. Uygulama süresi, 6 birbirine 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 (uygulanabilen en yüksek 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 atfedilebilecek advers etki görülmemiştir. 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 görülmemiştir. 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 duyarlı bulunmuştur.

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. 400 mg/kg/gün dozu uygulanan 10 maymundan ikisi 8'inci tedavi günü ölmüştür; 28 gün boyunca 400 mg/kg/gün klaritromisin uygulanan bazı yaşayan maymunlarda, bazı izole durumlarda sarı renkli feçes görülmüştür.

Bütün türlerdeki toksik dozlarda, primer hedef organı karaciğer olmuştur. Bütün türlerde hepatotoksisite gelişimi, alkalın fosfataz, alanin ve aspartat amino transferaz, gamma-glutamil transferaz ve/veya laktik dehidrogenazın serum konsantrasyonlarındaki erken artışlarıyla saptanmıştır. İlacın kesilmesi, bu spesifik parametrelerin konsantrasyonlarının normale dönüşü ile sonuçlanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda daha az etkilenen organlar, mide, timus ile diğer lenf dokuları ve böbreklerdir. Terapötik dozlara yakın dozları takiben, konjonktival enfeksiyon ve gözyaşı akması sadece köpeklerde görüldü. 400 mg/kg/günlük yoğun dozda, bazı köpekler ve maymunlarda, korneal donukluk ve/veya ödem görülmüştür.

Fertilite, Üreme 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 hiçbir advers etkiye sebep olmamıştır.

Wistar (po) ve Sprague-Dawley (po ve IV) 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, istatistiksel olarak önemsiz insidansta (yaklaşık %6) kardiyovasküler anomaliler oluşmuştur. Bu anomaliler, koloni içindeki genetik değişimlerin spontan ifadesine bağlı görünmektedir. Sıçanlarda yapılan iki çalışmada, insanlarda kullanılan günlük klinik dozun üst limitinin (500 mg BID) 70 katı doz uygulanmasını takiben değişken insidansta (%3'den %30'a) konjenital damak yarığı görülmüştür; günlük klinik dozun 35 katı uygulandığında bu anomalinin görülmemesi, maternal ve fetal toksisite olduğunu, ama teratojenite olmadığını ifade eder.

Klaritromisin günlük insan dozunun (500 mg BID) üst limitinin yaklaşık 10 katı uygulandığında, gebeliğin 20'inci gününden itibaren maymunlarda embriyonik kayba (düşüğe) sebep olmuştur. Bu etki, ilacın 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 uygulandığı farelerdeki dominant letal test, mutajenik aktivite açısından açıkça negatiftir ve 80 gün boyunca günde kg başına 500 mg'a kadar doz (maksimum günlük insan klinik dozunun yaklaşık 35 katı) uygulanan sıçanlardaki segment 1 çalışmasında, klaritromisinin bu çok yüksek dozlarına böylesine uzun süre maruz kalmaktan dolayı erkek fertilitesinde fonksiyonel bir bozukluğa rastlanmamıştır.

Mutajenite: Klaritromisinin mutajenik potansiyelini değerlendirmek için hem aktivite edilmemiş hem de sıçan-karaciğer-mikrozom aktivite edilmiş test sistemleri (Ames Testi) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, 25mcg/petrik veya daha az ilaç konsantrasyonlarında hiç bir mutajenik potansiyel deliline rastlanmadı. 50 mikrogram konsantrasyonda ilaç test edilen bütün suşlar için toksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Hidroksipropilmetilselüloz

Hidroksipropilselüloz (L-HPC)

Sorbik asit

Vanilin

Opadry II 31F22116 sarı (Laktoz monohidrat, HPMC 2910, titanyum dioksit (E171), makrogol PEG 4000, kinolin sarısı lak (E104), demir oksit sarısı (E172), mavi no 2 (indigo karmin lak)

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Al blister

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
İkitelli Osb Mahallesi YTÜ İkitelli
Teknopark Sk. YTÜ Teknopark Apt. No: 1/134
Başakşehir/İstanbul
Tel : (0212) 429 03 33/34
Faks: (0212) 429 03 32

8. RUHSAT NUMARASI

2019/416

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

02.09.2019