

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLACİD MR 500 mg Değiştirilmiş Salım Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Klaritromisin 500 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum aljinat	120 mg
Sodyum kalsiyum aljinat	15 mg
Laktoz (sığır kaynaklı)	115 mg
Dye Yellow (Kinolon sarısı) E104	1.23 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

500 mg klaritromisin içeren sarı, oval şeklinde modifiye salım tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Uygun antibakteriyel ilaç kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Klacid MR yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Endikasyonları:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (örn. sinüzit, farenjit)
- Alt solunum yolu enfeksiyonları (örn. akut ve kronik bronşit, pnömoni)
- Hafif ve orta şiddette cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (örn. folikülit, selülit, erizipel).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinler: Erişkinlerde tavsiye edilen KLACİD MR normal dozu, günde bir kez yemekle birlikte alınması gereken değiştirilmiş salımlı 500 mg tablettir. Daha şiddetli enfeksiyonlarda, dozaj günde iki kez değiştirilmiş salımlı 500 mg tablete yükseltilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Normal tedavi süresi 6 ila 14 gündür.

Uygulama şekli:

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

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

Anlamalı böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30ml/dak.'dan az olan) kullanılmamalıdır, çünkü bu ürün verilirken uygun klaritromisin dozunun azaltılması mümkün değildir. Bu hasta popülasyonunda klaritromisin hemen salımlı tabletleri kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3). Klaritromisin dozu yarısı oranında azaltılmalıdır; günde bir kez 250 mg veya şiddetli enfeksiyonlarda günde 2 kez 250 mg gibi. Bu hastalarda tedavi 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. 6 aylık ila 12 yaş arasındaki çocuklarda klaritromisin pediyatrik süspansiyonu kullanılarak klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, 12 yaşın altındaki çocuklarda süspansiyon formları kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

Klacid MR 500 mg tablette doz günlük 500 mg' ın altına düşürülemeyeceğinden, Klacid MR tablet, kreatinin klerensi 30 ml/dak.dan az olan hastalarda kontrendikedir. Bu hasta popülasyonunda, klaritromisinin diğer formülasyonları kullanılabilir.

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 (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Klaritromisinin ergot alkaloidleri (örn. ergotamin veya dihidroergotamin) ile beraber kullanılması ergot toksisitesine neden olabileceğinden kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Klaritromisinin oral midazolam ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisinin lomitapid ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Klaritromisinin tikagrelor ya da ranolazin ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

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 (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile olduğu gibi klaritromisin kolşisin kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisin elektrolit bozuklukları (QT aralık uzaması riskinden ötürü hipokalemi veya hipomagnezemi) olan hastalara verilmemelidir.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klaritromisin, özellikle gebeliğin ilk üç ayında olmak üzere, dikkatli bir yarar ve risk değerlendirmesi yapılmadan gebelerde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

Klaritromisin esas olarak karaciğer ile atılır. Bu nedenle karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda bu antibiyotik kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca orta ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Klaritromisin ile, sarılıkla veya sarılık olmaksızın, artmış karaciğer enzimleri ve hepatoselüller ve/veya kolestatik hepatit dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddetli olabilir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Ölümcül karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bazı hastalarda önceden karaciğer hastalığı olabilir ya da diğer hepatotoksik ilaçlar kullanılmış olabilir. Hastalara anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karında gerginlik gibi karaciğer hastalığı semptomları gelişirse tedaviyi keserek doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

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.

Makrolidler dahil olmak üzere hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarla psödomembranoz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit ediciye kadar değişkenlik gösterebilir.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDİD) 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. CDİD antibiyotik kullanımını takiben gelişen diyare olan tüm hastalarda dikkate alınmalıdır.

Antibakteriyel ajanların uygulanmasını takiben 2 aydan uzun süre sonra bile CDİD oluşumunun bildirilmesi dikkatli bir medikal öykü alınmasını gerektirir. Bu nedenle endikasyondan bağımsız olarak klaritromisin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Mikrobiyolojik test yapılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Peristaltizmi baskılayan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

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). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Klaritromisin ile triazolam ve intravenöz ya da oromukozal midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kardiyovasküler olaylar:

Kardiyak aritmi ve torsades de pointes gelişmesi riskine yol açan kardiyak repolarizasyonu yansıtan uzamış QT aralığı klaritromisin dahil olmak üzere makrolidlerle tedavide gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Ventriküler aritmi (torsades de pointes dahil) ve QT uzaması riskinin artmasından ötürü, astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin kullanan hastalar; hipomagnezemi veya hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları olan hastalar; ve QT uzaması veya ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda klaritromisin kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3).

Ayrıca, klaritromisin aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, iletim bozukluğu ya da klinik olarak önemli derecede bradikardisi olan hastalar;
- Kontrendike olanlar dışında QT uzaması ile ilişkili diğer ilaçları aynı anda kullanan hastalar

Makrolidlerle kardiyovasküler advers sonuçların riskini araştıran epidemiyolojik çalışmalar değişken sonuçlar göstermiştir. Bazı gözlemsel çalışmalar, klaritromisin de dahil olmak üzere makrolidlerle ilişkili, nadir kısa süreli aritmi, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riski tespit etmiştir. Klaritromisin tedavisine karar verilirken, bu bulgular ve tedavinin faydaları dengeli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Pnömoni: *Streptococcus pneumoniae*'nin 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* kaynaklı enfeksiyonlar, akne vulgaris ve erizipel gibi bazı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile penisilin tedavisinin kullanılmadığı durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

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

Klaritromisin sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler): Klaritromisin lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Klaritromisin diğer statinlerle birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin ve statin kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Hastalar miyopati belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.

Klaritromisin statinler ile eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin ruhsatlı en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A4 metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Oral hipoglisemik ajanlar/İnsülin: Klaritromisin ve oral hipoglisemik ajanların (sülfonilüreler gibi) ve/veya insülinin eşzamanlı kullanımı belirgin hipoglisemiye neden olabilir. Glukoz düzeyinin dikkatli izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Oral antikoagülanlar: Klaritromisin varfarin ile birlikte uygulandığında, ciddi hemoraji ile uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve protrombin zamanında önemli artış riski vardır (Bkz. Bölüm 4.5). Hastalar eşzamanlı olarak klaritromisin ve antikoagülan kullanırken, INR ve protrombin zamanı sık izlenmelidir.

Klaritromisin dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban gibi doğrudan etkili oral antikoagülanlar ile birlikte uygulandığı durumlarda, özellikle kanama riski yüksek hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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 linkomisin ve klindamisinde olduğu gibi diğer makrolid antibiyotiklerle çapraz rezistans olasılığı da düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler

KLACİD MR 500 mg tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

KLACİD MR 500 mg her tablette 15.3mg (0.665mmol) sodyum içerir. Hasta günde 2 tablet KLACİD MR 500 mg kullandığında (toplam sodyum miktarı 30.6 mg olacaktır). DSÖ'nün bir yetişkin için önerilen günlük maksimum 2 gr sodyum alımının %1.5'ine eşdeğerdir.

Bu ürün bir azo boyar madde olan "FDC Yellow 6" içerdiğinden alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

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

Astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin:
Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda sisaprid düzeyinde yükselme bildirilmiştir. Bu, QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda benzer etkiler gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Makrolidlerin, terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin seviyelerini yükselttikleri ve bu artışın bazen QT uzaması, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3) 14 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin kandaki seviyesinin 2-3 kat artması ve klinik olarak saptanabilir bir etkiye yol açmayan QT uzaması ile sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergot alkaloidleri

Pazarlama sonrası raporlar, klaritromisinin ergotamin ya da dihidroergotamin ile eş zamanlı olarak uygulanmasının, ekstremiteler ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda iskemi ve vazospazm karakterize akut ergo toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve ergot alkaloidlerinin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Oral midazolam

Midazolam, klaritromisin tabletleri (günde iki kez 500 mg olmak üzere) ile birlikte uygulandığında, midazolamın oral uygulamasından sonra midazolamın EAA değeri 7 kat artmıştır. Oral midazolam ve klaritromisinin birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)

Klaritromisinin 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 bildirilmiştir. Klaritromisin ile

tedavi kaçınılmaz ise tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile tedaviye ara verilmelidir.

Klaritromisin statinler ile birlikte reçetelenirken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisinin statinler ile eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin ruhsatlı en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımını düşünülebilir. Hastalar miyopati belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar

CYP3A indükleyicisi ilaçlar (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St John Bitkisi) 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 uyaranları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın 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 farklılık gösterdiğinden klaritromisin ile birlikte enzim indükleyicilerin verilmesiyle amaçlanan terapötik aktivite bozulabilir.

Etravirin

Klaritromisin maruziyeti etravirin ile azalmıştır; bununla birlikte aktif metabolit 14-OH-klaritromisin 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.

Flukonazol

21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte günde 2 kez 500 mg klaritromisin verildiğinde klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (C_{min}) ve eğri altındaki alan (EAA) sırası ile %33 ve %18 oranlarında artmıştır. 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 klaritromisin eşzamanlı kullanıldığı bir farmakokinetik çalışma klaritromisin metabolizmasında belirgin baskılanmayı göstermiştir. Ritonavir ile birlikte kullanıldığında klaritromisin C_{maks} değeri %31, C_{min} %182 ve EAA değeri %77 artmıştır. 14-OH-klaritromisin oluşumunun tam olarak engellendiği bildirilmiştir. Klaritromisinin geniş terapötik penceresinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30 - 60 ml/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50, CL_{CR} < 30 ml/dak. olan şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda klaritromisin dozu %75 azaltılmalıdır. Günde 1 g üzerindeki klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

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

Klaritromisin diğer ilaçlar 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 artmasına veya uzamasına yol açabilecek artışlarla ilişkili olabilir.

CYP3A substratları olan 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, esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen HMG CoA redüktaz inhibitörleri (örn. lovastatin ve simvastatin), kolşisin, tikagrelor ve ranolazin ile kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Belirgin olarak transaminaz artışı potansiyeli nedeniyle klaritromisin lomitapid ile birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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 enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir veya düşünülmektedir (ancak bu liste kapsamlı değildir): alprazolam, karbamazepin, silostazol, siklosporin, disopiramid, ibrutinib, metadon, metilprednizolon, midazolam (intravenöz), oral omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipik antipsikotikler (örn. ketiapin), kinidin,

rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam ve vinblastin. Sitokrom P450 sistemi içindeki diğer izozimler yoluyla benzer mekanizmalarla etkileşen ilaçlar arasında fenitoin, teofilin ve valproat bulunur.

Antiaritmikler

Klaritromisin kinidin veya disopiramid ile birlikte kullanımında Torsades de Pointes ortaya çıkmasına ilişkin pazarlama sonrası bildirimler mevcuttur. Bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi durumunda QT uzaması açısından elektrokardiyografi ile izlem gereklidir. Klaritromisin tedavisi sırasında kinidin ve disopiramid serum düzeyleri kontrol edilmelidir.

Klaritromisin disopiramid ile birlikte kullanımında hipoglisemi ortaya çıkmasına ilişkin pazarlama sonrası bildirimler mevcuttur. Bu nedenle klaritromisin disopiramid ile birlikte kullanımında kan glukoz düzeyi izlenmelidir.

Oral hipoglisemik ajanlar/İnsülin

Nateglinid ve repaglinid gibi bazı hipoglisemik ajanlar ile eşzamanlı kullanımda CYP3A enziminin klaritromisin tarafından inhibisyonu hipoglisemiye neden olabilir. Glukoz düzeyinin dikkatli izlenmesi önerilir.

Teofilin, Karbamazepin

Klinik çalışma sonuçları bu ilaçlar klaritromisin ile eşzamanlı kullanıldığında orta dereceli fakat istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0.05$) teofilin ya da karbamazepin düzey artışı göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Omeprazol

Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (8 saatte bir 500 mg) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları klaritromisin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir (C_{maks} , EAA_{0-24} ve $t_{1/2}$ sırası ile %30, %89 ve %34). Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eşzamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

Direkt Etkili Antikoagülanlar (DOAK)

DOAK dabigatran, akış taşıyıcı P-gp için bir substrattır. Rivaroksaban 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).

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil

Fosfodiesteraz inhibitörlerin herbiri, en azından kısmi olarak, CYP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A, klaritromisin eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir. Klaritromisin 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 ile olur. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı ile olur. Bu topluluk alt grubunda

CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin dozajındaki bir düşüş CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'yi 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 AUC değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral verilmesinden sonra ise 7 kat artmıştır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Midazolamın presistemik eliminasyonunun söz konusu olduğu oromukozal yol ile uygulanmasında oral uygulamadan çok intravenöz uygulamadaki etkileşim ortaya çıkacaktır. 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'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, kolşisin temasında artışa yol açabilir (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 önlenabilir. Bu etkileşim, klaritromisin süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideksinozin alan paediyatrik 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.

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. 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 blokerleri (örn. verapamil, amlodipin, diltiazem) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Etkileşimden dolayı klaritromisin ve kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonları artabilir. Klaritromisin ve 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.

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 (AUC) ve minimum konsantrasyonu (C_{max}) tek başına sakuinavir alımına göre %177 ve %187 olarak saptanmıştır. Klaritromisin AUC ve C_{max} 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 (Bkz. Bölüm 4.5 Ritonavir).

Oral kontraseptif kullanan hastalar, ishal, kusma veya ani kanama meydana gelmesi halinde kontraseptiflerin etkisini yitirebileceği olduğu konusunda uyarılmalıdır.

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 gelmesi halinde kontraseptiflerin etkisini yitirebileceği konusunda uyarılmalıdır. Kondom gibi ilave önlemlerin alınması gerekebilir.

Gebelik dönemi:

Klaritromisinin gebelik sırasında kullanımının güvenliliği saptanmamıştır. Hayvan çalışmaları ve insanlardaki deneyimlerin değişken sonuçlarına dayanarak embriyofetal gelişim üzerine olumsuz etki olasılığı gözardı edilemez. Birinci ve ikinci trimesterde klaritromisine maruziyeti değerlendiren bazı gözlemsel çalışmalara göre antibiyotik kullanmayan veya başka bir antibiyotik kullananlara göre düşük yapma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Majör konjenital malformasyon riskine ilişkin mevcut çalışmalar hamilelik sırasında klaritromisinin de dahil olduğu makrolitlerin kullanımına dair çelişkili sonuçlar sunar. Bu nedenle, KLACID MR Tabletten dikkatli biçimde yarar risk değerlendirmesi yapılmadan kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi:

Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenliliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne küçük miktarlarda geçer. Yalnızca anne sütüyle beslenen yenidoğana, anne ağırlığına göre ayarlanmış klaritromisin dozunun yaklaşık %1,7'sinin geçeceği tahmin edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité:

Sıçanlarda yürütülen fertilité ve üreme çalışmaları hiçbir zararlı etki göstermemiştir (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 dezoryantasyon ortaya çıkma potansiyeli hastaların araç ya da makine kullanması öncesinde dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

a) Güvenlilik profili özeti

Klaritromisin tedavisinin yetişkinlerde ve pediatrik 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 güvenlilik profili ile uyumludur (Bkz. Bölüm 4.8).

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

b) Advers reaksiyonların tablosu özeti

Aşağıdaki tablo klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde klaritromisin ile bildirilmiş advers reaksiyonları göstermektedir.

Klaritromisin ile en azından ilişkisi olası bulunan reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) ve bilinmiyor (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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$)	Bilinmiyor (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Selülit, ¹ kandidiazis, gastroenterit ² , enfeksiyon ³ vajinal enfeksiyon	Psödömembranöz kolit, erizipel
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni, nütropeni ⁴ , trombositemi ³ , eozinofili ⁴	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktoid reaksiyon ¹ , hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete, sinirlilik ³	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu ⁵ , depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani

Sinir sistemi hastalıkları		Disguzi, baş ağrısı	Bilinç kaybı ¹ , diskinezi ¹ , baş dönmesi, somnolans ⁵ , tremor	Konvülsiyon, agözi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırılık
Kardiyak hastalıklar			Kardiyak arrest ¹ , atrial fibrilasyon ¹ , elektrokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistoller ¹ , palpitasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Vazodilatasyon ¹		Hemoraji ⁸
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Astım ¹ , epistaksis ² , pulmoner emboli ¹	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Özafajit ¹ , gastroözofageal reflü hastalığı ² , gastrit, proktalji ² , stomatit, glossit, abdominal gerginlik 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 glutamiltransferaz artışı ⁴	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Bülloz dermatit ¹ , pruritus, ürtiker, makülopapüller döküntü ³	Şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (örn. akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç

				döküntüsü (DRESS), akne
Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas spazmları ³ , kas iskelet sertliği ¹ , miyalji ²	Rabdomiyoliz ^{2,6} , miyopati
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Kanda kreatinin artışı ¹ , kanda üre artışı ¹	Renal yetmezlik, interstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde flebit ¹	Enjeksiyon yerinde ağrı ¹ , enjeksiyon yerinde enflamasyon ¹	Halsizlik ⁴ , pireksi ³ , asteni, göğüs ağrısı ⁴ , titreme ⁴ , yorgunluk ⁴	
Araştırmalar			Anormal albümin globulin oranı ¹ , kanda alkalik fosfataz artışı ⁴ , kanda laktat dehidrogenaz artışı ⁴	Uluslararası normalleştirilmiş oran artışı, protrombin zamanında uzama, anormal renkte idrar

¹ Yalnızca enjeksiyonluk çözelti için toz formülasyonu ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları

² Yalnızca değiştirilmiş salım tablet formülasyonu ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları

³ Yalnızca oral süspansiyon için granül formülasyonu ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları

⁴ Yalnızca hızlı salımlı tablet formülasyonu ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları

^{5,6} Bkz. Bölüm c)

*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.

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon yerinde flebit, enjeksiyon yerinde ağrı ve enjeksiyon yerinde enflamasyon klaritromisinin intravenöz formülasyonuna özgüdür.

Rabdomiyoliz bildirimlerinin bazılarında klaritromisin statinler, fibratlar, kolşisin ya da allopürinol ile birlikte kullanılmıştır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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 (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisin ER tabletlerin gaitada görülmesine ilişkin seyrek bildirim mevcuttur,

bunların çoğu GI geçiş süresinin kısalmasına yol açan anatomik (ileostomi ya da kolostomi dahil) ya da fonksiyonel gastrointestinal bozuklukları olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Birkaç bildirimde tablet kalıntıları diyare sırasında gözlenmiştir. Gaitada tablet kalıntısı gözleyen ve durumunda düzelme olmayan hastaların farklı bir klaritromisin formülasyonu (örneğin süspansiyon) ya da başka bir antibiyotik kullanması önerilir.

Özel popülasyonlar: Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalardaki advers etkiler (Bkz. Bölüm e).

d. Pediyatrik popülasyon

Klinik çalışmalar 6 ay - 12 yaş aralığındaki çocuklarda klaritromisin pediyatrik süspansiyonu kullanılarak yürütülmüştür. Bu nedenle 12 yaşından küçük çocuklar klaritromisin pediyatrik süspansiyon kullanmalıdır.

Çocuklarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin yetişkinlerdekine benzer olması beklenmektedir.

e. Diğer özel popülasyonlar

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalardaki advers etkiler

Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisinin yüksek dozları ile tedavi edilen AIDS hastaları ve diğer bağışıklık sistemi bozuk hastalarda, klaritromisin uygulamasıyla ilgili olması muhtemel advers etkileri HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) hastalığının veya seyir eden hastalığın altta yatan 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, Serum Glutamik Okzaloasetik Transaminaz (SGOT) ve Serum Glutamik Pürivat Transaminaz (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 anormal (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.

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

Klaritromisinin aşırı miktarlarda alınımının, gastrointestinal semptomlar vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış ve mental durumda değişmeler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi gözlenmiştir.

Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisin plazma seviyeleri hemodiyaliz veya periton diyalizinden etkilenmesi beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması:

Klaritromisin makrolid grubuna ait bir antibiyotiktir. Klaritromisin antibakteriyel etkisini duyarlı bakterinin 50S ribozomal alt ünitelerine seçici olarak bağlanma yoluyla aktif amino asitlerin translokasyonu önleyerek gösterir. Bu duyarlı bakteride intrasellüler protein sentezini inhibe eder.

Klaritromisin 14-(R)-hidroksi metaboliti ana ilaç metabolizmasının bir ürünü olup antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu metabolit *mycobacterium spp.* dahil çoğu organizmaya karşı ana ilaca göre daha az aktiftir. Bir istisna olarak, 14-hidroksi metaboliti *Haemophilus influenza*'ya karşı ana bileşiğe göre 2 kat daha etkilidir.

Klaritromisin genellikle aşağıdaki organizmalara karşı *in vitro* etkinlik gösterir:

Gram pozitif bakteriler: *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Streptococcus pyogenes* (A grubu beta hemolitik streptokoklar); alfa hemolitik streptokoklar (viridans grubu); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Gram negatif bakteriler: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Campylobacter jejuni*.

Mikoplazma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Diğer organizmalar: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaeroblar: *Clostridium perfringens*; Peptococcus türleri; Peptostreptococcus türleri; *Propionibacterium acnes*.

Klaritromisin bazı bakteriyel suşlara karşı bakterisidal aktivite gösterir. Bu organizmalar şunları içerir: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae* ve *Campylobacter* spp.

Duyarlılık aralıkları

Aşağıdaki duyarlılık aralıkları Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Avrupa Komitesi (EUCAST) tarafından saptanmıştır.

Duyarlılık aralıkları (MIC, mg/L)		
Mikroorganizma	Duyarlı (\leq)	Dirençli ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C ve G</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,5 mg/L	0,5 mg/L
<i>Viridans grubu streptococcus</i>	YK (yetersiz kanıt)	YK (yetersiz kanıt)
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

¹ Duyarlılık aralıkları, vahşi tip ile duyarlılığı azalmış izolatları ayırıştırıcı epidemiyolojik sınır değerlerine dayanmaktadır (ECOFF).

“YK” söz konusu türlerin ilaç ile tedavi için iyi bir hedef olduğuna ilişkin kanıtların yeterli olmadığını göstermektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulanan değiştirilmiş salım klaritromisinin kinetiği yetişkin insanlarda çalışılmış ve klaritromisin 250mg ve 500mg hızlı salımlı tablet ile karşılaştırılmıştır. Toplam günlük doz eşit olduğunda emilim oranı eşdeğer bulunmuştur. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Beklenmedik birikim saptanmamıştır ya da çok azdır. Çoklu dozdan sonra metabolik dağılımı hiçbir türde değişmemiştir. Emilimin eşdeğer bulunması temelinde aşağıdaki *in vitro* ve *in vivo* veriler değiştirilmiş salım formülasyona uygulanabilir.

Dağılım:

In vitro çalışmalara göre, insan plazmasında klaritromisinin proteine bağlanma oranı, 0,45-4,5 mcg/ml'lik konsantrasyonlarda, yaklaşık %70'dir. 45 mcg/mL plazma konsantrasyonunda bağlanmada %41 azalma bağlanma bölgelerinde doygunluk olduğunu gösterir fakat bu yalnızca terapötik ilaç konsantrasyonlarının çok üzerindeki konsantrasyonlarda ortaya çıkar.

In vivo koşullarda klaritromisin konsantrasyonu merkezi sinir sistemi dışındaki tüm dokularda dolaşımdaki ilaç düzeyinin birkaç katı yüksektir. En yüksek klaritromisin konsantrasyonları genellikle doku/plazma oranının 10 ila 20 olduğu akciğer ve karaciğer dokularında bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum :

Klaritromisin doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Günde bir defa 500 mg değiştirilmiş salım klaritromisin tabletleri verilen tok kişilerde, klaritromisin ve 14-hidroksiklaritromisinin kararlı durum pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 1,3 ve 0,48 mcg/mL'dir. Klaritromisin değiştirilmiş salım tablet bir defada 1000 mg uygulandığında klaritromisin ve hidroksi-metabolitinin kararlı durum değerleri sırasıyla 2,4 mcg/ml ve 0,67 mcg/ml'dir. Ana ilaç ve metabolitinin eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 5,3 ve 7,7 saattir. Klaritromisin ve hidroksilli metabolitinin görünen yarı ömürleri yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlayan doz çalışmalarında klaritromisin toksisitesi tedavi dozu ve süresi ile ilgili olmuştur. Tüm türlerde primer hedef organ karaciğer olup köpek ve maymunlarda hepatik lezyonlar 14 gün sonra gözlenmiştir. Bu toksisite ile ilişkili sistemik maruziyet düzeyleri bilinmemektedir fakat toksik mg/kg dozlar hasta tedavisi için önerilen dozlardan daha yüksek olmuştur.

In vitro ve *in vivo* testlerde klaritromisinin mutajenik potansiyeline ilişkin kanıt gözlenmemiştir.

Fertilite, Üreme ve Teratojenite

Sıçanlarda 500 mg/kg/gün'e kadar (açık böbrek toksisitesi ile ilişkili en yüksek doz) oral dozlarda gerçekleştirilen çalışmalar, erkek fertilitesi üzerinde klaritromisine bağlı advers etkilere dair hiçbir kanıt göstermemiştir. Bu doz, 60 kg'lık bir birey için mg/m² bazında, maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 5 katı olan insan eşdeğer dozuna karşılık gelir.

Dişi sıçanlarda yapılan doğurganlık ve üreme çalışmaları, günlük 150 mg/kg/gün dozunun (test edilen en yüksek doz), östrus döngüsü, doğurganlık, yavruların sayısı ve canlılığı ve doğum üzerinde hiçbir olumsuz etkiye neden olmadığını göstermiştir. Sıçanlar (Wistar ve Sprague-Dawley), tavşanlar (Yeni Zelanda Beyazı) ve sinomolgous maymunları, mg/m² bazında maksimum önerilen insan dozunun 1,5, 2,4 ve 1,5 katına kadar test edilen en yüksek dozlarda klaritromisinden herhangi bir teratojenisite göstermemiştir.

Bununla birlikte, Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan benzer bir çalışma, genetik değişikliklerin spontan ekspresyonuna bağlı gibi görünen düşük (%6) kardiyovasküler anormali insidansı göstermiştir. Farelerde yapılan iki çalışmada 60 kg'lık birey için maksimum önerilen insan dozunun 5 katına yakın kullanımda değişken insidanda (%3'den %30'a) damak yarığı ve maymunlarda embriyonik kayıp görülmüştür; fakat bu dozlar anneler için açık biçimde toksik olan dozlardadır.

Hasta tedavisi için önerilen dozlarda olabileceği düşünülen başka bir toksikolojik

bulgu bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Anhidr sitrik asit
Sodyum aljinat
Sodyum kalsiyum aljinat
Laktoz* (sığır kaynaklı)
Povidon R30
Talk
Stearik asit
Magnezyum stearat
Metilhidroksi propil selüloz 6cps
Polietilen glikol 400
Polietilen glikol 8000
Titanyum dioksit (E711)
Dye Yellow (Kinolon sarısı) E104 **
Aluminyum lak
Sorbik Asit
Etanol***
Saf su***

* Klaritromisin miktarı etkin maddenin potensine göre değişebilir. Teorik tablet ağırlığının sağlanmasında, laktoz klaritromisin miktarına göre ayarlanır.

** Bu ürün bir azo boyar madde olan kinolon sarısı içerdiğinden alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

*** Kurutma prosesi esnasında giderilir.

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kutusunda muhafaza ediniz. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir tablette 500 mg klaritromisin içerir. Bir kutuda 7 tablet, 14 tablet ve 20 tablet olmak üzere üç şekilde satışa sunulmuştur. Alüminyum folyo ile PVC/PVDC'den oluşan blister ambalaj; kutu; kullanma talimatı

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.,
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/146

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: