

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLAROL 500 mg İ.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon; 500 mg klaritromisin içerir.

Seyreltme sonucu her bir ml’inde 50 mg klaritromisin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit.....y.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü.

Steril, beyaz renkli liyofilize kek.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLAROL İ.V. (İntravenöz klaritromisin) 12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aşağıdaki ağır enfeksiyonlarda, duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde parenteral terapinin gerektiği durumlarda endikedir.

1. Üst solunum yolu enfeksiyonları: *Streptococcus pyogenes*’in sebep olduğu farenjit/tonsilit *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Streptococcus pneumoniae*’nin sebep olduğu akut maksiller sinüzit.

2. Alt solunum yolu enfeksiyonları: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Streptococcus pneumoniae*’nin sebep olduğu kronik bronşitin akut bakteriyal alevlenmeleri; *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* veya *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)’nin sebep olduğu toplumdaki kazanılmış pnömoni ve bakteriyemili pnömoni.

3. *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*’e bağlı komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları. Abseler genellikle cerrahi drenaj gerektirir.

4. *Mycobacterium avium* veya *Mycobacterium intracellulare*'ye bağlı yaygın veya lokal mikrobakteriyel enfeksiyonların ve *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium forluitum* ve *Mycobacterium kansasii* 'ye bağlı lokal enfeksiyonların tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

CLAROL İ.V.'nin (intravenöz klaritromisin) tavsiye edilen dozu günlük 1.0 gramdır ve 2 eşit dozda, uygun bir intravenöz çözelti ile seyreltikten sonra, 60 dakikalık bir srenin üzerinde, infüzyon olarak uygulanır. Klaritromisin İ.V. bolus veya intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 ml/dakikadan az) olan hastalarda günlük doz yarı yarıya azaltılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için günlük maksimum doz 500 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük hastalarda klaritromisin İ.V. kullanımına dair doz rejimi önerilmesi için yeterli veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalara yetişkin dozu uygulanır.

Mikobakteriyel enfeksiyonlu hastalarda doz:

Her ne kadar bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda klaritromisin intravenöz'n kullanımı ile ilgili veri yoksa da oral klaritromisinin HIV enfeksiyonlu hastalarda kullanımı ile ilgili veri mevcuttur. Yaygın veya lokalize enfeksiyonlarda (*M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chelonae*, *M.forluitum*, *M.kansasii*), tavsiye edilen tedavi yetişkinlerde ikiye bölünmüş doz olarak 1000mg/gün'dür.

İntravenöz tedavi çok ağır hastalarda 2-5 gün ile sınırlandırılabilir ve hekim tarafından belirleneceği şekilde, mümkün olduğunda oral tedaviye geçilmelidir.

Kreatinin klirensi 30ml/dak'dan az böbrek bozukluğu olan hastalarda, klaritromisin dozu yarıya düşürülmelidir.

İnfüzyonda (uygulamada) kullanılacak çözeltinin hazırlanması:

1) CLAROL İ.V. (intravenöz klaritromisinin) başlangıç çözeltisini, 500 mg'lık flakona 10 ml steril enjeksiyonluk su ilave ederek hazırlayınız. Diğer çözücüler, sulandırma esnasında çökelti oluşmasına sebep olabileceğinden, sadece steril enjeksiyonluk su kullanınız. Koruyucu veya inorganik tuzlar içeren çözücülerini kullanmayınız. İlaç bu şekilde hazırlandığında ortaya çıkan çözelti, etkili bir antimikrobiyal koruyucu içermektedir, hazırlanan çözeltinin beher ml'sinde 50 mg intravenöz klaritromisin bulunur.

Sulandırılmış ilaç oda sıcaklığında (25°C) saklanırsa 24 saat, 5°C'de saklanırsa 48 saat içinde kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan sulandırılan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa kullanmadan önce, kullanım sırasındaki saklama koşulları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma/seyreltme işlemi kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleşmediği sürece normalde 2°C-8°C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

2) Steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmış ilaç (500mg/10 ml enjeksiyonluk su) aşağıdaki çözeltilerden birinin en az 250 ml'sine ilave edilerek tekrar seyreltilir ve infüzyon olarak uygulanır:

Laktatlı ringer çözeltisi'nde %5 dekstroz, %5 dekstroz, laktatlı ringer, %0,3 sodyum klorür'de % 5 dekstroz, %5 dekstroz'da normosol-M , %5 dekstroz'da normasol-R, %0.45, sodyum klorür'de % 5 dekstroz ve %0.9 sodyum klorür.

Sulandırılmış ilaç oda sıcaklığında (25°C) saklanırsa 6 saat, 5°C'de saklanırsa 48 saat içinde kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan sulandırılan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, kullanmadan önce, kullanım sırasındaki saklama koşulları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır ve, sulandırma/seyreltme işlemi kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleşmediği sürece, normalde 2°C-8°C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

İntravenöz klaritromisinin infüzyon karışımına, çözeltinin kimyasal veya fiziksel stabilitesi üzerine etkisi tespit edilmeden, hiçbir ilaç veya kimyasal madde ilavesi yapılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CLAROL İ.V. makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klaritromisin'in 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 ve terfanidin gibi.

Klaritromisin ergotamin ve dihidroergotamine ile beraber kullanılması ergot toksitesine neden olabileceğinden kontrendikedir.

Klaritromisin rabdomiyalizi de içeren miyopati artışı riski sebebiyle, CYP3A4 ile büyük ölçüde metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler, lovastatin veya simvastatin) ile eş zamanlı olarak kullanılmalıdır.

Kolşisin P-glikoprotein ya da güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kullanan renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Klaritromisin QT uzaması ya da Torsades de Pointes dahil ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç, gebelerde kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında gebelik oluşursa, hasta fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir. Tavsiye edilen maksimum insan dozları ile tedavi edilen insanlardan elde edilen serum seviyelerinin 2-17 katı plazma seviyelerini oluşturan dozlar uygulanan maymun, sıçan, fare ve tavşanlarda klaritromisin'in,

gebelik ürününde ve/veya embriyo-föetal gelişiminde advers etkileri tespit edilmiştir (bkz. Gebelik ve laktasyon.)

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

Klaritromisin ile triazolam ve midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 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 eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Klaritromisin konjenital ya da belgelenmiş kazanılmış QT uzaması ya da ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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 belirlenmemiştir. Bu riskin değerlendirildiği diğer epidemiyolojik çalışmalar değişken sonuçlara ulaşmıştır. Koroner arter hastalığı veya şüphesi olan hastalarda klaritromisin kullanmadan önce yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

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 bir medikal öykü alınmasını gerektirir.

Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kalın bağırsağın normal florasını değiştirir ve klostridyumların aşırı üremesine sebep olabilir. Çalışmalar, *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksinin antibiyotiğe bağlı kolitin esas nedeni olduğunu göstermiştir.

Psödomembranöz kolit teşhisi konulduktan sonra tedaviye yönelik önlemler başlatılmalıdır. Hafif derecede psödomembranöz kolit vakaları genellikle sadece ilacın kesilmesine yanıt verirler. Orta ile şiddetli durumlarda sıvı, elektrolit tedavisi, protein desteği ve *Clostridium difficile* kolitine karşı etkili bir antibakteriyel ilaçla tedavi uygulanmalıdır.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin şiddetlendiği bildirilmiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Klaritromisin başlıca karaciğer tarafından 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 yetmezliği bildirilmiştir ve genellikle altta yatan şiddetli hastalık ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karın hassasiyeti gibi hepatit belirti ve semptomları ortaya çıktığından klaritromisin hemen kesilmelidir.

Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında, beraberinde karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın, dozun azaltılması veya doz aralarının azaltılması uygun olabilir.

Kolşisin toksisitesi

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 kolşisin birlikte uygulanması gereken durumlarda hastalar kolşisin toksisitesi klinik belirtileri açısından gözlenmelidir.

Kolşisin dozu, kolşisin ve 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 klindamisinde olduğu gibi diğer makrolid antibiyotiklerle çapraz rezistans olasılığı düşünülmelidir.

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

Oral hipoglisemik ajanlar/insülin

Klaritromisinin ve oral hipoglisemik ajanların ve /veya insülinin eş zamanlı kullanımı, önemli ölçüde hipoglisemiye neden olabilir. Nateglinid, pioglitazon, repaglinid ve rosiglitazon gibi belirli hipoglisemik ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanıldığında klaritromisin CYP3A enziminin inhibasyonu ve sonuç olarak da hipoglisemiye neden olabilir. Bu gibi durumlarda glikoz 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 eş zamanlı olarak klaritromisin ve antikoagülan kullanırken, INR ve protrombin zamanları sık sık kontrol edilmelidir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)

Klaritromisin lovastatin ya da simvastatin ile eş zamanlı kullanımı, bu statinlerin büyük ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilmesi ve klaritromisin ile eş zamanlı tedavinin plazma konstrasyonlarını arttırarak rabdomiyaliz dahil miyopati riskini arttırması nedeniyle kontrendikedir.(bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Bu statinler ile eş zamanlı 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 eş zamanlı 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 eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Pnömoni

Streptococcus pneumoniae 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. alerji 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.

CLAROL her bir flakonda, infüzyonluk liyofilize toz karışımı pH ayarı için kullanılan 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımını ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

Sisaprid, pimoziid, astemizol ve terfenadin:

Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, yükselmiş sisaprid seviyeleri rapor edilmiştir. Bu özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ve ventriküler taşikardi ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimoziidi birlikte kullanan hastalarda da benzer etkiler görülmüştür (bkz. Kontrendikasyonlar).

Makrolidlerin; terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin seviyelerini arttırdıkları ve bu artışın kalp hastalarında zaman zaman QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi; ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (bkz. Kontrendikasyonlar). 14 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin (tabletleri) ve terfenadinin birlikte uygulanımı, terfenadinin asit metabolitinin serum seviyesinin 2-3 katı artışla ve klinik olarak tespit edilebilir bir etkiye neden olmayan QT aralığının uzanmasıyla sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergotamin/dihidroergotamin:

Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve santral sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı olarak verilmesi kontrendikedir (bkz. KONTRENDİKASYONLAR)

Diğer ilaçların klaritromisin üzerindeki etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar:

CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St John Bitkisi) indükleyicisi ilaçlar klaritromisin metabolizmasını arttırabilir. Bu durum etkinliğinin azalmasına yol açan subterapötik klaritromisin düzeylerine neden olabilir. Ayrıca CYP3A indükleyicisinin plazma düzeyinin de izlenmesi gerekebilir; klaritromisinin CYP3A inhibasyonuna bağlı olarak bu ilacın düzeyi artabilir (bkz. kullanılan CYP3A4 indükleyicisi ürün bilgisi). Rifabutın ve klaritromisinin eş zamanlı kullanımında, rifabutın serum düzeyi artarken klaritromisin serum düzeyi azalarak üveit riski artışa yol açar.

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

Efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin:

Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyaranları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(R)-hidroksi-klaritromisini (14-OH-klaritromisin) arttırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklılık gösterir. Klaritromisin ile birlikte enzim uyaranlarının 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 azaltıldığından, bu patojene karşı toplam aktivite değişebilir; bu nedenle MAC tedavisi için klaritromisin alternatifleri düşünülmelidir.

Flukonazol:

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 (AUC) sırasıyla %33 ve % 18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmiştir. Klaritromisin için doz ayarlanması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir:

8 saatte 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandıkları farmakokinetik bir çalışma, klaritromisin metabolizmasının belirgin bir inhibasyonu ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile, klaritromisin C_{max}'ı %31, C_{min}'i % 182 ve EAA %77 artmıştır.14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisin geniş terapötik etkinliğinden 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 azaltılmalıdır.

$CL_{CR}<30$ ml/dak. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. 1g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Renal işlevleri azalmış hastalarda farmakolojik bir arttırıcı olarak ritonavir, atazanavir ve sakonavir gibi diğer HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında benzer doz ayarlamaları düşünülmelidir (bkz. Bölüm Çift-yönlü ilaç etkileşimleri).

Klaritromisinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Antiaritmikler:

Klaritromisinin, kinidin veya disopiramidle bir arada uygulanmasıyla torsades de pointes ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastaların, bu ilaçlarla birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QT uzaması açısından elektrokardiyografiler ile izlemesi gereklidir. Bu ilaçların serum düzeyleri klaritromisin tedavisi süresince izlenmelidir.

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 karbamezapin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eğer mümkünse CYP3A tarafından öncelikli olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlanması düşünülmelidir.

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir veya düşünülmektedir:

Alfentanil, bromokriptin, alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednisolon, midazolom, omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin fenitoin, heksobarbital teofilin ve valproat.

Teofilin, karbamazepin:

Klinik alışmalar, teofilin ve karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması sonucunda, kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede ama istatistiki olarak anlamlı ($P < 0.05$) bir artış olduğunu göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Omeprazol:

Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (C_{max} , AUC0-24 ve $t_{1/2}$ sırası ile %30 ,%89 ve %34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir. Omprozolün 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-OH-klaritromisinin 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 düşünölmelidir.

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):

Midazolom klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde midazolamın AUC değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral verilmesinden sonra 7 kat artmıştır. Oral midazolam ve klaritromisin 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 uykululuk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Diğer ilaç etkileşimleri**Kolşisin:**

Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarıya akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein (Pgp) substratıdır. Klaritromisin ve diğer marolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolşisin birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibasyonu, kolşisin maruziyetinde artışa öncülük edebilir. Hastalar kolşisin toksitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Digoksin:

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

Zidovudin:

HIV enfeksiyonlu yetişkinlere eş zamanlı oral klaritromisin ve zidovudin uygulaması, zidovudin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Bu etkileşim, klaritromisinin eş süspansiyon formülü ile birlikte zidovudin veya dideoksinosin alan HIV enfeksiyonlu pediatrik hastalarda görülmemektedir. Klaritromisin yetişkin hastalarda eş zamanlı olarak oral yoldan uygulanan zidovudin absorpsiyonuyla etkileştiği görüldüğünden, bu etkileşim, klaritromisin intravenöz olarak uygulandığında büyük bir ihtimalle problem olmayacaktır.

Fenitoin ve valproat:

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

Klaritromisinin 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 metilprednisolon vinblastin ve silostazol etkileşimlerine dair spontane veya yayınlanmış raporlar olmuştur.

Çift yönlü ilaç 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 AUC 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.

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 de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtıkları yönünde delil vardır.

Klaritromisin (500mg/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_{min}) 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 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, ritonavarin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünülmelidir (bkz ÖNLEMLER, *ilaç Etkileşimleri*).

Didanosin:

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

Verapamil:

Eş zamanlı olarak klaritromisin ve verapamil alan hastalarda hipotansiyon, bradiaritmi ve laktik asidoz gözlemlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Klaritromisin İ.V.'nin gebe kadınlarda kullanım emniyeti kanıtlanmamıştır. Bu nedenle CLAROL İ.V.'nin dikkatli biçimde yarar risk değerlendirmesi yapılmadan kullanılması önerilmez. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenliği 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 Klinik güvenlilik çalışmaları).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klaritromisin 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 değerlendirilmesine göre azalan şiddette sunulmuştur.

Klaritromisin ile bildirilen advers reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($1/100$ ile $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$)	Bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)*
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Sellülit Kandidiazis, Vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktoid reaksiyon Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete	Psikolojik bozukluk konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, dezorvantasyon halüsinasyon, anormal rüyalar
Sinir sistemi hastalıkları		Dişjözi, baş ağrısı, tat	Bilinç kaybı, diskinezi, baş dönmesi, somnolans, tremor	Konvülsiyon, ajozi, parosmi, anosmi,

		değişikliği		parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırılık
Kardiyak hastalıkları			Kardiyak arrest, atrial fibrilasyon, elektokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistol, palpasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi
Vasküler hastalıklar		Vazodilatasyon		Hemoraji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Astım, pulmoner emboli,	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Özafajit, gastrit, stomatit, glossit, konstipasyon, ağız kuruluğu, crüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı	Hepatik yetmezliği, hepatosellüler sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Bülloz dermatit, pruitus, ürtiker	Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS),akne, Henoch-Schönicin purpurası
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas iskelet sertliği,	Miyopati

Böbrek ve idrar hastalıkları			Kanda kreatinin artışı, kanda üre artışı	Renal yetmezlik, interstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde flebit	Enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde inflamasyon	Asteni	
Araştırmalar			Anormal albümin /globülin oranı	Uluslararası normalleştirilmiş oran artışı, protombin zamanında uzama anormal renkte idrar
*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.				

Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksitesi bildirimleri vardır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir.(bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Özel kullanım uyarıları önlemleri).

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalar

Her ne kadar intravenöz klaritromisinin bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili bilgi bulunmuyorsa da, oral klaritromisinin HIV enfeksiyonlu hastalarda kullanımı ile ilgili bilgi mevcuttur.

Mikrobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre yüksek klaritromisin dozları ile tedavi edilen bağışıklık sistemi bozuk hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla alakalı advers

etkileri HIV 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, SGOT ve SGPT yükselmesidir. 1000 mg ve 2000 mg 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 1000 mg ya da 2000 mg klaritromisin kullanan hastaların yaklaşık %2-3'ünde SGOT ve SGPT düzeyleri yüksek ve beyaz kan hücresi 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.

Labaratuvar bulgularında değişiklikler

Klinik açıdan önemli olabilecek laboratuvar bulgularındaki değişimler şunlardır:

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

Hematoloji: Azalmış lökosit sayısı<%1 ve yüksek protromin 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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 09).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde CLAROL İ.V. (intravenöz klaritromisin) uygulamasına son verilmeli ve diğer bütün uygun destekleyici tedaviler başlatılmalıdır.

Oral yolla aşırı miktarda klaritromisinin alınmasının, gastrointestinal semptomlar vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış mental durumda değişmeler, 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, klaritromisin plazma seviyeleri hemodiyaliz veya peritonal diyalizden anlamlı derecede etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller-Makrolidler

ATC kodu: J01FA09

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

Mikrobiyoloji

Klaritromisin antibakteriyel etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozom alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini inhibe ederek gösterir.

Klaritromisin *in vitro* olarak hem standart bakteri suşlarına hem de klinik izolatlarına karşı mükemmel aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Klaritromisin, geniş bir yelpazedeki birçok aerob ve anaerob gram pozitif ve gram negatif organizmalara karşı etkilidir. Klaritromisinin minimum inhibitör konstrasyonları (MIC) genellikle eritromisinin MIC değerlerinden bir log₂ dilüsyon daha güçlüdür. Ayrıca *Mycobacterium avium* kompleks (MAC) organizmalarına da etkilidir. *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisid etki gösterir. Klaritromisinin bu etkisi asit pH'a nazaran, nötr pH'da daha güçlüdür.

In vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Helicobacter (Campylobacter) pylori*'ye karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. *In vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotiğin klinik olarak önem taşıyan mikrobakteriyel türlere karşı önemli bir aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *In vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, *pseudomonas* türleri ve laktozu fermente etmeyen Gram negatif basillerinin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisin, aşağıdaki organizmaların suşlarına karşı, hem in vitro olarak hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu tespit edilmiştir (bkz. Terapötik endikasyonlar ve Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

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

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

Beta-laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerine etkisi bulunmamaktadır.

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

Aşağıdaki *in vitro* bilgiler mevcuttur ancak **klirik önemi bilinmemektedir**. Klaritromisin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* aktivite göstermektedir; ancak, klaritromisin bu mikroorganizmaların neden olduğu klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenliği ve etkinliği yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmiş değildir.

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*

Kampilobakter: *Campylobacter jejuni*

Ayrıca 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. *Haemophilus influenzae*'ye karşı 14-OH klaritromisin ana bileşiğe nazaran 2 kat daha etkilidir. Ancak, *Mycobacterium avium* kompleks izolatlarına karşı klaritromisine nazaran 4-7 defa az aktiftir. *Mycobacterium avium* kompleksine karşı bu aktivitenin klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Klaritromisin çeşitli deneysel hayvan enfeksiyon modellerinde, eritromisinden iki ila on kat daha etkili bulunmuştur.

Duyarlılık testleri

Zon çaplarının ölçüldüğü kantitatif yöntemler antibiyotik duyarlılığın en hassas tahminlerini vermektedir. Önerilen bir işlemde duyarlılık testi için 15 mcg klaritromisin emdirilmiş diskler kullanılmaktadır (Kirby-Bauer difüzyon testi); bu disk testindeki inhibisyon zon çapları ile klaritromisinin MIC değerleri arasında korelasyon vardır. MIC değerleri buyyon veya agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmektedir.

Bu prosedürle laboratuvardan 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 belirtilebilir).

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek doz bilgisi: Tek dozluk bir klinik çalışmada, intravenöz klaritromisinin 75, 125, 250 ve 500 mg'lık dozları 100 ml'lik infüzyon çözeltisi ile 30 dakikalık ve 500, 750 ve 1000 mg'lık dozları 250 ml'lik infüzyon çözeltisi ile 60 dakikalık bir sürede, sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Ana ilacın ortalama pik konsantrasyonu (C_{max}), 500 mg'dan sonra 5.16 mcg/ml ile 1000 mg'dan sonra (60 dakikalık infüzyon) 9.40 mcg/ml arasında değişmiştir. 14-

hidroksi metabolitin ortalama pik konsantrasyonu (C_{max}) 500 mg'dan sonra 0.66 mcg/ml ile 1000 mg'dan sonra (60 dakikalık infüzyon) 1.06 mcg/ml arasında değişmiştir.

Ana ilacın ortalama terminal faz plazma yarı ömrü doza bağımlı olup 500mg'dan sonra 3.8 saat ile 1000mg'dan sonra (60 dak. infüzyon) 4.5 saat arasında değişmiştir. 14-hidroksi metabolitin ortalama yarı ömrü yüksek dozlarda, aynı şekilde doza bağımlı artışlar göstermiştir ve 500 mg'dan sonra 7.3 saat ve 1000 mg'dan sonra (60 dakika infüzyon) 9.3 saat arasında değişmiştir. Zaman eğrisine karşı konsantrasyon altındaki ortalama alan (EAA) ana ilaç için 500 mg dozdan sonra 22.29 saat. mcg/ml'lik ve 1000 mg dozdan sonra 53.26 saat mcg/ml'lik doza bağımlı lineer olmayan artışlar göstermiştir. 14-hidroksi için EAA 500 mg'lık dozdan sonra 8.16 saat mcg/ml ile 1000 mg dozdan sonra (60 dk infüzyon) 14.76 saat mcg/ml arasında değişmiştir.

Çoklu doz bilgisi: 7 günlük farklı dozlarda yapılan dozlu bir klinik çalışmada, sağlıklı gönüllülere 100 ml'lik infüzyon çözeltisi ile 125 mg ve 250 mg intravenöz klaritromisin 30 dakikalık bir sürede veya 250 ml'lik infüzyon çözeltisi ile 500 mg ve 750 mg intravenöz klaritromisin 60 dakikalık bir sürede; 12 saat ara ile uygulanmıştır.

Bu çalışmada, gözlenen klaritromisin ortalama kararlı durum pik konsantrasyonu C_{max} 500 mg ile 5.5 mcg/ml'den 750 mg doz ile 8.6 mcg/ml'ye yükselmiştir. Ortalama görünür terminal faz yarı ömrü 500 mg'lık dozun 60 dakikalık infüzyonundan sonra 5.3 saat ve 750 mg'lık dozun 60 dakikalık infüzyonundan sonra 4.8 saattir.

14-hidroksi metabolitin gözlenen ortalama kararlı durum C_{max} değeri 500 mg doz ile 1.02 mcg/ml iken, 750 mg doz ile 1.37 mcg/ml 'dir. Aktif metabolitin ortalama terminal faz yarı ömürleri 500 ve 750 mg doz grupları için sırasıyla 7.9 ve 5.4 saattir. Doza bağlı bir eğilime rastlanmamıştır.

Dağılım:

Yapılan *in vitro* çalışmalar, insan plazmasında klaritromisinin protein bağlanmasının 0,45-4.5 mcg/ml'lik konsantrasyonlarda yaklaşık %70 olduğunu göstermiştir. 45.0 µg/ml'lik bir konsantrasyonda protein bağlanmasının %41'e azalması, bağlanma yerlerinin doymuş olabileceğini işaret etmektedir.

Klaritromisinin çoklu intravenöz infüzyonunun (500 mg, b.i.d.) takiben ortalama pik plazma konsantrasyonunun 5.5 µg/ml olduğunu gösterildiğinden, bağlanmadaki bu azalmanın sadece

terapötik ilaç seviyelerini fazla miktarda aşan konsantrasyonlarda ortaya çıktığı görülmektedir.

Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır.

Klaritromisin ve metabolitinin dağılımı, hastalarda klaritromisinin oral uygulamasını (250 mg, b.i.d.) takiben incelenmiştir. Dokulardaki konsantrasyonlar genellikle serum konsantrasyonlarından çok daha yüksektir. Doku ve serum konsantrasyonunda örnekler aşağıda gösterilmiştir.

Her 12 saatte bir 250 mg dozdan sonra

KONSANTRASYON

Doku Tipi	Doku (mcg/g)	Serum (mcg/ml)
Bademcik	1.6	0.8
Akciğer	8.8	1.7

Biyotransformasyon:

Mevcut veriler, klaritromisinin primer olarak hepatik sitokrom P450 3A (CYP3A) izoform alt familyası ile metabolize olduğunu göstermektedir. İnsan plazmasında oral klaritromisin uygulamasının ardından tespit edilen ana metabolit (14-OH-klaritromisin), klaritromisinin intravenöz infüzyonunun ardından da tespit edilmiştir.

Eliminasyon:

Klaritromisinin 60 dakikalık intravenöz infüzyonunun ardından, 24 saatlik bir süre boyunca ana ilacın ortalama üriner geri kazanımını, 500 mg ve 1000 mg olarak uygulanan dozlar için sırasıyla %32.9 ve %42.8 olarak bulunmuştur. 14-OH metaboliti için ortalama geri kazanım ise 500 mg ve 1000 mg için sırasıyla %10.6 ve %12.0 olarak bulunmuştur.

250 mg veya 1200 mg klaritromisinin tek oral doz uygulamasını takiben, fekal eliminasyon bu dozların sırasıyla %40.2 ve % 29.1'inden sorumludur (bunlar arasında sadece tek bir dışkı örneğinden atılım oranı %14.1 olan bir kişi de bulunmaktadır).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klaritromisin farmakokinetiği, oral uygulamayı takiben incelenmiştir. 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 klaritromisin 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 olan bireylerde doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klaritromisin farmakokinetiği, oral uygulamayı takiben incelenmiştir. Çalışmada, klaritromisin tabletlerin 500 mg'lık çoklu oral dozlarının farmakokinetik profili normal ve renal fonksiyon azalmış bireylerde karşılaştırılmıştır. Böbrek yetmezliği olanlarda klaritromisin ve 14-OH metaboliti için plazma seviyeleri yarı ömür, C_{max} ve C_{min}'in daha yüksek ve EAA'nın daha büyük olduğu görülmüştür. Kelim ve ürener atılım düşük bulunmuştur. Bu parametreler arasındaki farkın derecesi böbrek bozukluğunun derecesi ile orantılıdır, böbrek yetmezliği ne kadar şiddetli ise fark o derecede anlamlıdır.(bkz bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

Yaşlılarda:

Yaşlı hastalarda klaritromisin farmokinetiği oral uygulamayı takiben incelenmiştir. Çalışmada klaritromisin tabletlerin 500 mg'lık çoklu oral dozlarının ardından güvenilirlik ve farmokokinetik profilleri, sağlıklı yaşlı erkek ve kadın denekler ile sağlıklı genç yetişkin erkek bireylerde karşılaştırılmıştır. Yaşlılarda, hem ana ilaç hem de 14-OH metaboliti için dolaşımdaki plazma düzeyleri daha yüksek, eliminasyon ise daha yavaş bulunmuştur. Ancak klaritromisin renal klerensi kreatinin klerensiyle korele edildiğinde iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak klaritromisinle ilgili etkilerin, bireyin yaşı değil böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğuna karar verilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisitesi

İki ayrı çalışmada, farelerdeki intravenöz klaritromisin LD₅₀ değeri 184 mg/kg ve 227 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu, sıçanlardaki LD₅₀ değerinden birkaç kat daha yüksektir. (64 mg/kg).

Bu değerler, farelere diğer yollarla uygulama sonucu elde edilenlerden daha düşüktür. Her iki türde de toksisite belirtileri hareket azalması, ataksi, sıçramalar, titremeler, dispne ve konvülsiyonlardır.

LD₅₀'nin 184 mg/kg olarak elde edildiği fare çalışmasında hayatta kalanlarda yapılan histopatolojik incelemeler ve otopsi klaritromisin İ.V. uygulamasına bağlı olarak hiçbir değişikliğin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte diğer fare ve sıçan çalışmalarında hemen ölen bazı hayvanların akciğer loblarında yama tarzında ve diffüz koyu kırmızı renklenme ile birlikte pulmoner ödem gibi gözle görülür bulgular vardır. Toksisitenin tam türü tayin edilememiştir.

Akut toksisite belirtileri santral sinir sistemi etkisini göstermekle birlikte, gross otopsi bulguları, bazı fare ve sıçanlarda pulmoner değişiklikler ortaya çıkarmıştır.

Akut ven iritasyonu

Klaritromisin IV çözeltileri, tavşanların marjinal kulak veninden ven iritasyonu oluşturma potansiyeli yönüyle değerlendirilmiştir. Bu çalışma yüksek konsantrasyonlarda (7.5-30 mg/baz/ml) tek doz uygulamanın hafif irite edici olduğunu kanıtlamıştır.

Subakut toksisite

Subakut intravenöz toksisite çalışmaları sıçanlarda 15, 50 ve 160 mg/kg/gün ve maymunlarda 5, 15 ve 40 mg/kg/gün dozlarında bir aydan fazla süreyle uygulanmıştır. Sıçanlarda (20-640 mg/kg/gün aralığı) ve maymunlarda (5-80 mg/kg/gün aralığı) doz aralığı bulma çalışmalarında kullanılan en yüksek dozların sistemik olarak karaciğer, safra kesesi ve böbreklere toksik olduğu bulunmuştur. Bunlar klaritromisinin oral yolla uygulandığı çalışmalarda tespit edilen hedef organlarla aynıdır.

Sırasıyla 160 mg/kg ve 40 mg/kg dozların uygulandığı sıçan ve maymunlar üzerinde yapılan bir aylık çalışmalarda ciddi ven iritasyonu oluşumu, hedef organ toksisitesini açıkça tespit etmeye yeterli derecede yüksek dozların kullanımı engellemiştir. Bu durum, infüzyon hacmini

arttırma ve infüzyon hızını azaltmak yoluyla dozun maksimize edilme çabalarına karşın ortaya çıkmıştır.

Bir aylık subakut çalışmalarla sıçanlar ve maymunlarda tayin edilen etkisiz dozaj sırasıyla 50 ve 15 mg/kg/gün'dür ve bu sonuç daha yüksek dozlarda ven iritasyonu oluşması nedeniyledir.

Mutajenite

Klaritromisinin mutajenite potansiyelini değerlendirmek için hem aktivite edilmemiş hem de sıçan-karaciğer-mikrozomlar aktive edilmiş test sistemleri (Ames testi) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, 25mcg/petri'lik veya daha az ilaç konsantrasyonlarında hiçbir mutajenite potansiyelini gösteren delile rastlanmadı. 50 mcg'lik konsantrasyonda ilaç test edilen bütün suşlar için toksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktobionik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Klaritromisin İ.V. sadece steril enjeksiyonluk suyla çözündürülmelidir. Diğer çözücüler, sulandırma esnasında çökelti oluşmasına neden olabileceğinden sadece steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır. İnorganik tuzlar veya koruyucu içeren çözücüler kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız ve ışıktan koruyunuz.

Sulandırılmış CLAROL çözeltisi oda sıcaklığında 24 saat, 5°C'de 48 saat saklanabilir.

İnfüzyon için bir kez daha seyreltilen CLAROL çözeltisi oda sıcaklığında 6 saat, 5°C'de 48 saat saklanabilir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj; 500 mg liyofilize toz içeren flakon ve 10 ml enjeksiyonluk su içeren ampul içerir.

Flakon: Tip I renksiz cam flakon, 1 adet

Ampul: Tip I renksiz cam ampul, 1 adet

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnfüzyonda kullanılacak çözeltilerin hazırlanması için bölüm 4.2’ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2018/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ