

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAROMİN 125 mg/5 ml oral süspansiyon hazırlamak için granül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Klaritromisin.....125 mg/5ml

#### Yardımcı maddeler:

Sakkaroz (şeker)..... 2,8796 g

Metil paraben.....0,02 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için granül.

Vişne kokulu, beyaz/beyazımsı toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### 12 yaşından küçük pediatrik hastalar

6 ay - 12 yaş arasındaki çocuklarda yürütülen klinik çalışmalar klaritromisin pediatrik süspansiyon ile yapılmıştır. Bu nedenle 12 yaşından küçük çocuklar klaritromisin pediatrik süspansiyon (oral süspansiyon için granül) kullanılmalıdır.

KLAROMİN aşağıdaki durumlarda, duyarlı organizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

1. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan farenjit, tonsillit ve akut maksiler sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları.

2. *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydomphila pneumoniae*'den kaynaklanan pnömoni, kronik bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları.

3. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*'den kaynaklanan akut otitis media.

4. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan impetigo, folikülit, selülit, erizipel, apseler gibi komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (apseler genellikle cerrahi drenaj gerektirir).

5. Klaritromisin, *Mycobacterium avium* veya *Mycobacterium intracellulare*'ye bağlı yaygın veya lokal mikobakteriyel enfeksiyonların ve *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium kansasii*'ye bağlı lokal enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji

KLAROMİN (125 mg/5 ml) çocuklarda tavsiye edilen dozu günde iki defa 7,5 mg/kg olup mikobakteriyel olmayan enfeksiyonlar için maksimum doz günde iki defa 500 mg'dır.

Dozajı belirlemek için aşağıdaki tablo yol gösterici olabilir:

**ÇOCUKLARDA KLAROMİN SÜSPANSİYON (125 mg/5ml) DOZ TAYİNİ**  
**Vücut Ağırlığına Göre**

**ŞIRINGA DOZ TABLOSU**

Vücut Ağırlığı*	Günde 2 kez uygulanan standart şiringa dozu	Doz
8 –11 kg	2,5ml	62,5mg
12-19 kg	5 ml	125 mg
20 – 29 kg	7,5ml	187,5mg
30 – 40 kg	10 ml	250 mg

\*Vücut ağırlığı (kg) esas alınarak hazırlanmıştır (yaklaşık 7,5 mg/kg, günde 2 defa).

**KAŞIK DOZ TABLOSU**

Vücut Ağırlığı*	Günde 2 kez uygulanan standart kaşık dozu	Doz
8 –11 kg	½ kaşık	62,5 mg
12 – 19 kg	1 kaşık	125 mg
20 – 29 kg	1 + ½ kaşık	187,5mg
30 – 40 kg	2 kaşık	250 mg

\* Vücut ağırlığı (kg) esas alınarak hazırlanmıştır.

***Mikobakteriyel Enfeksiyonları Olan Hastalarda Dozaj***

Yaygın veya lokalize mikobakteriyel enfeksiyonları olan çocuklarda (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), önerilen doz, günde iki doza bölünmüş olarak 15 -30 mg/kg klaritromisindir.

Klinik yarar gösterildiği sürece klaritromisin tedavisine devam edilmelidir. Başka antimikobakteriyel ajanların ilave edilmesi yararlı olabilir.

**Uygulama sıklığı ve süresi**

Normal tedavi süresi, ilgili patojene ve hastalığın şiddetine bağlı olarak 5 ila 10 gün arasındadır.

**Uygulama şekli**

Sulandırılmış ilaç aç veya tok karnına verilebilir; ayrıca sütle de alınabilir.

**Süspansiyonun Hazırlanması**

1. Açmadan önce şişeyi iki-üç kez sallayınız.
2. Şişe üzerindeki işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve şişeyi iyice çalkalayınız. Daha sonra şişe üzerinde işaretli çizgiye gelecek kadar (kalan 1/3) daha su ekleyerek şişeyi yeniden çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).

İlacınız şimdi kullanıma hazırdır. Aşağıda belirtilen şekilde kullanınız. Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Hazırlanmış süspansiyondaki klaritromisin konsantrasyonu 5 ml'de 125 mg'dır.

### **İlacın alınması:**

İlacı kaşık veya şırınga ile çocuğunuza verebilirsiniz.

1. İlacı çocuğunuza kaşık ile verecekseniz doktorunuzun önerdiği şekilde kaşık tablosunu esas alınız.
2. İlacı çocuğunuza şırınga ile verecekseniz aşağıdaki talimatlara uyunuz.
  - a. Şişeyi açınız.
  - b. Hekim tarafından belirtilen dozu şırıngaya çekiniz.  
Örneğin, 5 kg ağırlığındaki bir çocuk için bir defalık doza karşılık gelen miktar 1,5 ml olduğu için şırıngaya çekilmesi gereken miktar 1,5 ml'dir. Günde iki kez 1,5 ml verilmelidir.
  - c. Şırıngayı şişeden geri çekiniz ve ilacı çocuğunuzun ağzına doğrudan şırınga ile veya şırıngaya çektiğiniz ilacı kaşığa aktararak verebilirsiniz.
  - d. Şişenin ağzını kendi kapağı ile kapatınız. Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.
  - e. İlacın alımından sonra bir miktar sıvı verebilirsiniz.
  - f. Sulandırılan ilaç oda sıcaklığında (25°C'nin altında) 14 gün saklanabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan az olan çocuklarda klaritromisin dozu yarıya düşürülmelidir. Örneğin günde bir defa 250 mg'a kadar veya daha şiddetli vakalarda günde 2 defa 250 mg. Bu hastalarda tedavi süresi 14 günü geçmemelidir. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatle uygulanmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında, beraberinde karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın, dozun azaltılması veya doz aralarının uzatılması uygun olabilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda yürütülen klinik çalışmalar klaritromisin pediatrik süspansiyon ile yapılmıştır. Bu nedenle 12 yaşından küçük çocuklar klaritromisin pediatrik süspansiyon (oral süspansiyon için granül) kullanmalıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Şiddetli renal bozukluğu olan yaşlı hastalarda, doz ayarı düşünülmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

KLAROMİN, makrolid antibiyotiklere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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

Klaritromisinin ergotamin ve dihidroergotamin ile beraber kullanılması ergot toksisitesine neden olabileceğinden 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.

Kolşisin P-glikoprotein ya da güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kullanan renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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

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

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

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

KLAROMİN, ergenlik çağını aşan hastalarda kullanılacağında, eğer gebelik mevcut veya şüpheleniliyorsa, hekim tarafından yarar / risk faktörleri özenle tartılmalıdır.

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

H.pylori enfeksiyonunda ilaç direnci gelişmiş organizmalar için klaritromisin gibi herhangi bir antimikrobiyal tedavi seçilebilir.

Klaritromisin ile triazolam ve midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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

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 hayati tehdit eden dereceye kadar uzanabilir. Dolayısıyla, antibakteriyel ajanların uygulanmasından önce, diyaresi bulunan hastalarda bu teşhisin değerlendirmeye alınması önem taşır.

*Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) klaritromisin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımında bildirilmiştir ve diyarenin şiddeti hafiften ölümcül kolite kadar değişmektedir. Antibakteriyel ajanların tedavisi *C. difficile*'nin çoğalmasına yol açabilecek olan kolonun normal florasında değişikliğe yol açar. CDAD antibiyotik kullanımını takiben gelişen diyare olan tüm hastalarda dikkate alınmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygulanmasını takiben 2 aydan uzun süre sonra bile CDAD oluşumunun rapor edilmesi dikkatli bir medikal öykü alınmasını gerektirir.

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 yetmezlik bildirilmiştir ve genellikle altta yatan şiddetli hastalık ve/veya eşzamanlı ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karında hassasiyet gibi hepatit belirti ve semptomları ortaya çıktığında klaritromisin hemen kesilmelidir.

Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatle uygulanmalıdır. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında, beraberinde karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın, dozun azaltılması veya doz aralarının uzatılması 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). 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 kolşisin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

#### *Makrolid Antibiyotikler*

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

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

#### *Oral Hipoglisemik Ajanlar/İnsülin*

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

### *Oral Antikoagülanlar*

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

### *HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri*

Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı bu statinlerin büyük ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilmesi ve klaritromisin ile eşzamanlı tedavinin plazma konsantrasyonlarını artırarak rabdomiyoliz dahil miyopati riskini artırması nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Bu ilaçları eşzamanlı alan hastalarda nadir olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir. Klaritromisin ile tedavi kaçınılmaz ise tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile terapiye ara verilmelidir.

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

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

### *Pnömoni*

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

### *Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları*

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

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

Bu ürün 2,8796 g sakkaroz (sükroz) içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Klaromin Süspansiyon'un içeriğinde bulunan metil paraben alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

### **Sisaprid, pimozid, astemizol ve terfenadin:**

Klaritromisin sisaprid ile birlikte uygulandığında, sisaprid seviyeleri yükselebilir. Bu durum özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ile ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir.

Klaritromisin pimozid ile birlikte kullanıldığında da benzer etkiler ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

#### **Ergotamin/dihidroergotamin:**

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

#### **Etravirin:**

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

#### Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

#### **CYP3A indükleyici ilaçlar:**

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

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

#### **Efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın ve rifapentin**

Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyarıcıları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(R)-hidroksi-klaritromisini (14-OH-klaritromisini) artırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH-klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklılık gösterir.

Klaritromisin ile birlikte enzim uyarıcılarının verilmesiyle amaçlanan terapötik aktivite bozulabilir.

#### **Flukonazol**

21 sağlıklı gönüllüde flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu ( $C_{min}$ ) ve eğri altındaki alan (EAA) sırası ile %33 ve %18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları

anlamli derecede etkilenmemistir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

### **Ritonavir**

8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandığı bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyonla sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanmasıyla klaritromisin  $C_{maks}$  %31,  $C_{min}$  %182 ve EAA %77 artmıştır. 14- [R]- hidroksi-klaritromisin oluşununun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş terapötik aralığı nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CLCR < 30-60 ml/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CLCR < 30 ml/dak. olan hastalarda doz %75 azaltılmalıdır. Günde 1 g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

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

### Klaritromisinin Diğer İlaçlar zerindeki Etkileri:

#### **Antiaritmikler**

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

#### **CYP3A-kaynaklı Etkileşimler**

CYP3A'yı inhibe ettiği bilinen klaritromisi 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 (rneğin karbamazepin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa, diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eğer mümkünse, CYP3A tarafından öncelikli olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlaması düşünülmelidir.

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A izozimi tarafından metabolize edildiği bilinmekte veya bundan kuşkulanılmaktadır:

Alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, bromokriptin, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (rn. varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, alfentanil, terfenadin, triazolam ve vinblastin. fenitoin, heksobarbital, teofilin ve valproat.

#### **Teofilin, karbamazepin:**

Klinik çalışmalarda teofilin ve karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması, ilaçların kan seviyelerinde orta derecede ama istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0.05$ ) bir artışa neden olur. Dozun azaltılması gerekebilir.

#### **Omeprazol**

Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ , EAA<sub>0-24</sub> ve  $t_{1/2}$  sırası ile %30, %89 ve %34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile

yükselmiştir. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

### **Ranitidin bizmut sitrat:**

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

### **Sildenafil, tadalafil ve vardenafil**

Fosfodiesteraz inhibitörlerin her biri, en azından kısmi olarak, YP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir. Klaritromisinin sildenafil, tadalafil veya vardenafil ile birlikte verilmesi artmış fosfodiesteraz inhibitör maruziyetine yol açabilir. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile birlikte klaritromisin verildiği zaman bu ilaçların dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

### **Tolterodin**

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

### **Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam)**

Midazolam klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde, midazolamın EAA değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral verilmesinden sonra ise 7 kat artmıştır. Oral midazolam ile klaritromisinin eş zamanlı olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Aynı önlemler CYP3A tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinler için de uygulanmalıdır. Eliminasyon için CYP3A'ya bağımlı olmayan benzodiazepinler (temazepam, nitrazepam, lorazepam) için klaritromisin ile klinik olarak önemli etkileşim söz konusu değildir. Pazarlama sonrası klaritromisin ve triazolamın eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uykululuk 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, kolşisine maruziyette artışa öncülük edebilir. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **Digoksin**

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

## **Zidovudin**

Klaritromisin tablet ve zidovudinin HIV ile enfekte erişkin hastalarda eşzamanlı olarak kullanımı zidovudinin kararlı durum konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanabilir. Klaritromisin eşzamanlı uygulanan oral zidovudin emilimini engellediğinden, bu etkileşim klaritromisin ve zidovudin dozlarının 4 saatlik aralarla kullanılması sonucu önlenebilir. Bu etkileşim Klaritromisin Pediyatrik Süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideoksinozin alan HIV ile enfekte pediyatrik hastalarda görülmemiştir. 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. Klaritromisin aşağıdaki ilaçlarla etkileşimine dair *in vivo* insan verisibulunmamaktadır; aprepitant, eletriptan, halofantrin ve ziprasidon. Fakat *in vitro* verilerin bu ilaçların CYP3A substratları olduğunu önermesi sebebiyle klaritromisin bu ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Eletriptan, klaritromisin gibi CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır.

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

## **Çift-yönlü İlaç Etkileşimleri**

### **Atazanavir**

Klaritromisin ve atazanavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtığı yönünde kanıt mevcuttur. Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) atazanavir (400 mg/günde 1 kez) ile birlikte verilmesi klaritromisine maruziyette 2 kat artışa ve 14-OH-klaritromisin maruziyetinde %70 azalmaya ve atazanavirin EAA değerinde %28 artışa yol açar. Klaritromisin geniş terapötik penceresi nedeni ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda doz düşürülmesi gerekmez. Orta dereceli böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin 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 klaritromisin plazma seviyelerini yükseltebilir.

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

### **Sakuinavir**

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

Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (EAA) ve minimum konsantrasyonu ( $C_{min}$ ) tek başına sakuinavir alımına göre %177 ve % 187 olarak saptanmıştır. Klaritromisin EAA ve  $C_{maks}$  değerleri tek başına klaritromisin alımına göre yaklaşık %40 daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki ilacın

çalışılmış olan dozlarda/formülasyonlarda sınırlı bir zaman için eş zamanlı olarak verilmesi halinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Yumuşak jelatin kapsül formülasyonu kullanımında ilaç etkileşim çalışmalarının gözlemleri 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 4.4 ve 4.5).

### **Didanosin**

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

### **Verapamil**

Eşzamanlı olarak klaritromisin ve verapamil alan hastalarda hipotansiyon, bradikardi ve laktik asidoz gözlenmiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon**

Klaritromisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

Klaritromisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından gebelik sırasında kullanımının güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle, KLAROMİN Oral Süspansiyonun dikkatli biçimde yarar risk değerlendirmesi yapılmadan kullanılması önerilmez.

### **Laktasyon dönemi**

Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenliliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne geçer.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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**

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 güvenilirlik profili ile uyumludur.

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

fark bulunmamıştır.

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

### Klaritromisin ile Bildirilen Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	çok yaygın ( $\geq 1/10$ )	yaygın ( $\geq 1/100$ ile $< 1/10$ )	yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$ )	bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan) *
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Kandidiazis, enfeksiyon, vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma
Kan ve lenf sistemi			Lökopeni, trombositemi	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete, sinirlilik, çığlık atma	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar
Sinir sistemi hastalıkları		Disguzi, baş ağrısı, tat değişikliği	Baş dönmesi, tremor	Konvülziyon, agözi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırılık
Kardiyak hastalıklar			Elektrokardiyogramda uzamış QT, palpasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi
Vasküler hastalıklar				Hemoraji
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Gastrit, stomatit, glossit, konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği

Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Pruritus, ürtiker, makulopapular döküntü	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne, Henoch-Schonlein purpurası
Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas spazmları	Miyopati
Böbrek ve idrar hastalıkları				Renal yetmezlik, interstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Pireksi, asteni	
Araştırmalar				Uluslararası normalleştirilmiş oranı artışı, protrombin 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 toksisitesi bildirimleri vardır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

#### *Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Pedyatrik Hastalar:*

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

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

Bağışıklık sistemi bozulmuş bu hastalarda testin en yüksek ya da en düşük düzeyi dışına çıkan laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bu analize göre günlük toplam 1000mg ya da 2000mg klaritromisin kullanan hastaların yaklaşık %2-3'ünde SGOT ve SGPT düzeyleri yüksek ve beyaz kan hücresi ile trombosit sayısı normalden düşük bulunmuştur. Bu iki tedavi grubunda daha az oranda kan üre nitrojeninde yükselme saptanmıştır. Günlük 4000 mg doz grubunda beyaz kan hücresi dışındaki tüm parametrelerde insidans biraz daha yüksek olmuştur.

**Laboratuvar Bulgularında Değişiklikler:** Klinik açıdan önemli olabilecek laboratuvar bulgularındaki değişimler şunlardır:

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

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

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı miktarlarda klaritromisin alımının, gastrointestinal (mide – bağırsak ile ilgili) semptomları vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış ve mental durumda değişimler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi görülmüştür. Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisinin serum seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden etkilenmez.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

Klaritromisin antibakteriyel etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini baskılayarak gösterir.

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

#### **Mikrobiyolojisi:**

Klaritromisin, duyarlı bakterinin 50S ribozom alt ünitelerine bağlanarak antibakteriyel etkisini gösterir ve protein sentezini inhibe eder.

Klaritromisin standart bakteri suşlarına ve klinik izolatlara karşı mükemmel *in vitro* aktivite göstermiştir. Geniş bir aerop ve anaerop Gram pozitif ve Gram negatif organizma yelpazesine karşı yüksek bir potansa sahiptir. Klaritromisinin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) genellikle eritromisin MIC'lerinden bir log<sub>2</sub> dilüsyonu kadar daha güçlüdür.

*İn vitro* veriler ayrıca klaritromisinin *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Helicobacter (Campylobacter) pylori*'ye karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. *İn vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotığın klinik olarak önemli mikobakteriyel türlere karşı aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *İn vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer Gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir

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

Klaritromisinin bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar ve bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde tanımlandığı gibi aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* olarak ve klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir:

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

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

**Diğer aeroblar:** *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

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

Beta laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerinde bir etkisi yoktur.

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

**Helicobacter:** *Helicobacter pylori*

Tedaviden önce yapılan kültürlerde, 104 hastada *H. pylori* izole edilmiş ve klaritromisinin MIC değerleri tedaviden önce belirlenmiştir. Bunların arasında, dört hastada dirençli suşlar, iki hastada orta derecede duyarlı suşlar ve 98 hastada duyarlı suşlar bulunmuştur. Aşağıdaki *in vitro* veriler mevcuttur **ama bunların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.**

Klaritromisin, aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* olarak etkili olduğu gösterilmekle beraber klaritromisinin bu mikroorganizmaların neden olduğu klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği 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*

**Kampilobakterler:** *Campylobacter jejuni*

Klaritromisinin başlıca metaboliti, mikrobiyolojik aktiviteye sahip bir metabolit olan 14-OH klaritromisindir. Bu metabolit, iki katı daha aktif olduğu *H. influenzae* dışında çoğu organizma için ana bileşik kadar aktif veya ondan 1-2 kat daha az aktiftir. Ana bileşik ve 14-OH-metaboliti, *H. influenzae* üzerinde bakteriyel suşlara bağlı olarak *in vitro* ve *in vivo* olarak aditif veya sinerjik etki yapmaktadır.

### **Duyarlılık Testleri**

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

yöntemiyle belirlenmektedir.

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

İlk farmakokinetik veriler klaritromisin tablet formülasyonlarından elde edilmiştir. Bu veriler ilacın gastrointestinal (mide – bağırsak) kanaldan hızlı absorbe edildiğini ve klaritromisin 250 mg tabletin mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %50 olduğunu göstermektedir. Absorpsiyonun başlaması ve antimikrobiyal olarak aktif metabolit 14-OH-klaritromisin oluşması yemeklerle hafifçe gecikir ama biyoyararlanım derecesi ilacın tok karnına verilmesinden etkilenmez. Bu nedenle klaritromisin aç ya da tok karnına alınabilir.

Erişkin bireylerdeki tek dozluk bir çalışmada pediatrik formülasyonun genel biyoyararlanımının tabletinkine eşit veya ondan az miktarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (her birinde dozaj 250 mg). Tabletten olduğu gibi, pediatrik formülasyonun yemekle verilmesi absorpsiyonun başlamasında hafif bir gecikmeye yol açar ama klaritromisin genel biyoyararlanımını etkilemez. Karşılaştırmalı klaritromisin  $C_{maks}$ , EAA ve  $T_{1/2}$  değerleri (tokluk halinde) pediatrik formülasyon için sırasıyla 0.95 mcg/ml, 6,5 mcg saat/ml ve 3,7 saat ve 250 mg tablet için (açlık halinde) sırasıyla 1.10 mcg/ml, 6,3 mcg saat/ml ve 3,3 saat olmuştur.

#### Dağılım:

*İn vitro* çalışmalarda klaritromisinin insan plazmasında proteine bağlanma oranı, klinikte önem taşıyan konsantrasyonlar olan 0,45 ile 4,5 mcg/ml arasında ortalama %70 civarındadır.

Klaritromisin ve metaboliti 14 -OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. Serebrospinal sıvı penetrasyonu ile ilgili bilgi mevcut değildir. Doku konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha yüksektir. Klaritromisin, büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve safra aracılığıyla feçesle atılır. Önemli miktarda üriner yolla (idrarla) da atılır. Klaritromisinin böbrek klirensi doz miktarından bağımsız olup, normal glomerüler filtrasyon hızına yaklaşır. Doku ve serum konsantrasyonlarından örnekler aşağıda sunulmuştur.

<b>KONSANTRASYON (12 saatte bir 250 mg sonrası)</b>		
<i>Doku Tipi</i>	<i>Doku (mcg/g)</i>	<i>Serum (mcg/ml)</i>
Bademcik	1,6	0,8
Akciğer	8,8	1,7

### Biyotransformasyon:

Oral antibiyotik tedavisi gereken pediyatrik hastalarda, klaritromisin aynı süspansiyon formülasyonunun kullanıldığı erişkin bireylerde daha önce alınan sonuçlarla uyumlu bir farmakokinetik profile birlikte iyi bir biyoyararlanım göstermiştir. Sonuçlar, çocuklarda hızlı ve yaygın bir ilaç absorpsiyonu olduğunu göstermektedir. Absorpsiyonun başlamasındaki hafif bir gecikme dışında yiyeceklerin, ilacın biyoyararlanımı veya farmakokinetik profilleri üzerinde anlamlı bir etkisi yok gibi görünmektedir. Tedavinin beşinci gününde dokuzuncu dozdan sonra ana ilaç ve aktif metaboliti 14-OH klaritromisin için elde edilen farmakokinetik parametreler sırasıyla şöyledir:  $C_{maks}$  4,60 mcg/ml ve 1,64 mcg/ml; EAA 15,7 mcg saat/ml ve 6,69 mcg saat/ml  $T_{maks}$  2,8 saat ve 2,7 saat; eliminasyon yarı ömrü 2,2 ve 4,3 saat.

### Eliminasyon:

12 saatte bir verilen 250 mg oral dozun ortalama %20'si idrarda değişmemiş klaritromisin olarak atılır. 12 saatte bir verilen 500 mg dozdan sonra değişmemiş ana ilacın idrarla atılımı ortalama %30'dur. Ancak, klaritromisinin böbrek klirensi doz büyüklüğünden göreceli olarak bağımsızdır ve normal glomerüler filtrasyon hızı civarındadır. İdrarda bulunan majör metabolit 14-OH-klaritromisin, 12 saatte bir uygulanan 250 mg veya 500 mg dozlarında, ilave bir %10 ila %15'lik miktardan sorumludur.

### Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Klaritromisin doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Karaciğer Yetmezliği: Karaciğer fonksiyonu bozuk olan olgularda klaritromisinin kararlı durum konsantrasyonları, normal bireylerden farklı değildir; ancak, karaciğer yetmezliği olanlarda 14-OH-klaritromisin konsantrasyonları daha düşüktür. 14-OH- klaritromisin oluşumundaki azalma, karaciğer yetmezliği olan olgularda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında klaritromisinin böbrek klirensindeki bir artışla en azından kısmen dengelenmektedir.

Böbrek Yetmezliği: Klaritromisinin farmakokinetiği, çoklu 500 mg oral dozlar alan, böbrek fonksiyonu bozulmuş olgularda da değişiklik gösterir. Böbrek yetmezliği olanlarda klaritromisin ve 14-OH metabolitinin plazma düzeyleri, yarı ömrü,  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$  değerleri normal bireylere göre daha yüksektir ve EAA daha büyüktür. Bu parametreler arasındaki farkın derecesi, böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılıdır; böbrek yetmezliği ne kadar şiddetli ise fark o derecede anlamlıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılarda: Yapılan çalışmalar sonucunda, klaritromisinle ilgili etkilerin bireyin yaşı değil böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğuna karar verilmiştir.

Pediyatrik hastalarda: Oral antibiyotik tedavi gerektiren pediyatrik hastalarda klaritromisin; yetişkinlerde elde edilen farmakokinetik profile paralel biyoyararlanım vermiştir. Sonuçlar, çocuklarda hızlı ve yoğun bir ilaç absorpsiyonu göstermiş, gıda alımı absorpsiyonu biraz geciktirse de, biyoyararlanım ve farmakokinetik profili etkilememiştir. 5 günlük bir tedavinin son gününde dokuzuncu dozdan sonra ana ilaç ve aktif metaboliti için elde edilen farmakokinetik parametreler sırasıyla şöyledir;  $C_{maks}$  4,60 mcg/ml ve 1,64 mcg/ml; EAA 15,7 mcg saat/ml ve 6,69 mcg saat/ml;  $T_{maks}$  2,8 saat ve 2,7 saat; eliminasyon yarı ömrü 2,2 saat ve 4,3 saat.

Yapılan bir başka çalışmada, otitis media hastalarının orta kulak sıvısına klaritromisin

penetrasyonu ile ilgili bilgiler edinilmiştir. 5'inci dozun (doz günde 2 defa 7,5 mg/ kg'dır) alınmasından yaklaşık 2,5 saat sonra, klaritromisin orta kulaktaki ortalama konsantrasyonu 2,53 mcg/sıvı, 14-OH metabolitinin 1,27 mcg/g sıvıdır. Ana ilaç ve 14-OH metabolitinin konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonlarının genellikle 2 katıdır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Akut, subkronik ve kronik toksisite:**

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

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

Yukarıda bahsedilen bu klinik çalışmalarda, toksik dozlarda beliren önemli klinik belirtiler; kusma, zayıflık, gıda tüketiminde düşüş ile kilo almada düşüş, salivasyon, dehidrasyon ve hiperaktiviteyi içerir. 400 mg/kg/gün dozu uygulanan 10 maymundan ikisi 8'inci tedavi günü ölmüştür; 28 gün boyunca 400 mg/kg/gün klaritromisin uygulanan bazı yaşayan maymunlarda, bazı izole durumlarda sarı renkli feçes görülmüştür.

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

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

#### **Fertilite, Üreme ve Teratojenite:**

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

Wistar (po) ve Sprague-Dawley (po ve IV) sıçanlarında iki teratojenite çalışması, Yeni Zelanda tavşanlarında bir çalışma ve sinomolog maymunlarda bir çalışma, klaritromisinden kaynaklanan bir teratojenite göstermemiştir. Sadece, benzer dozlarda ve benzer koşullarda Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan ilave bir çalışmada, istatistiksel olarak önemsiz insidansta (yaklaşık %6) kardiyovasküler anomaliler oluşmuştur. Bu anomaliler, koloni içindeki genetik değişimlerin spontan ifadesine bağlı görünmektedir. Sıçanlarda yapılan iki çalışmada, insanlarda kullanılan günlük klinik dozun üst limitinin (500 mg BID) 70 katı doz uygulanmasını takiben değişken insidansta (%3'den %30'a) konjenital damak yarığı

görülmüştür; günlük klinik dozun 35 katı uygulandığında bu anomalinin görülmemesi, maternal ve fetal toksisite olduğunu, ama teratojenite olmadığını ifade eder.

Klaritromisin günlük insan dozunun (500 mg BID) üst limitinin yaklaşık 10 katı uygulandığında, gebeliğin 20'inci gününden itibaren maymunlarda embriyonik kayba (düşüğe) sebep olmuştur. Bu etki, ilacın çok yüksek dozlardaki maternal toksisitesine bağlanmıştır. Maksimum günlük dozun yaklaşık 2,5 -5 katı uygulanan gebe maymunlardaki ek bir çalışmada, fetusa herhangi bir zarar gelmemiştir.

1000 mg/kg/gün (maksimum insan günlük klinik dozunun yaklaşık 70 katı) dozunun uygulandığı farelerdeki dominant letal test, mutajenik aktivite açısından açıkça negatiftir ve 80 gün boyunca günde kg başına 500 mg'a kadar doz (maksimum günlük insan klinik dozunun yaklaşık 35 katı) uygulanan sıçanlardaki segment 1 çalışmasında, klaritromisinin bu çok yüksek dozlarına böylesine uzun süre maruz kalmaktan dolayı erkek fertilitesinde fonksiyonel bir bozukluğa rastlanmamıştır.

### **Mutajenite:**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Silika jel (Kolloidal Silikon Dioksit)  
Metil paraben  
Sakkaroz (Şeker)  
Ksantan gum  
Titanyum dioksit (E171)  
Vişne aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

Rekonstitüsyondan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, 14 gün içinde kullanılmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

1750 mg klaritromisin içeren granül 70ml'lik işaretli cam şişede, 5 ml'lik şırınga ve 5 ml'lik kaşık ile beraber kutuda satışa sunulmuştur.

#### **6.6.Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.  
İkitelli Osb Mahallesi YTÜ İkitelli Teknopark Sk.  
YTÜ Teknopark Apt. No: 1/224  
Başakşehir/İstanbul  
Tel :(0212) 429 03 33/34  
Faks: (0212) 429 03 32

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/417

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2019  
Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**