KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMAXİN 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Klaritromisin 500.0 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmellos sodyum 70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet
Beyaz renkte, oval, bikonveks film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

KLAMAXİN film tablet yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda aşağıdaki durumlarda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı suşlarının sebep olduğu, hafiften orta dereceye kadar olan enfeksiyonların tedavisinde 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 bakteriyel alevlenmeleri; *Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae* veya *Chlamydia pneumoniae (TWAR)*'nın sebep olduğu toplumdan kazanılmış pnömoni.

3) Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: *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 mikobakteriyel enfeksiyonların ve *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium kansasii*'ye bağlı lokal enfeksiyonlar.

5) Klaritromisin CD4 lenfosit sayıları 100/mm^3'e eşit veya daha az olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, yaygın *Mycobacterium avium* kompleksi enfeksiyonu profilaksisinde kullanılır.

6) Klaritromisin asit süpresyonunda duodenum ülserinin nüksünün azaltılmasında *H. Pylori* eradikasyonu için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinler İçin Doz Rehberi

[illegible]	[illegible]	[illegible]
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	250 Ciddi enfeksiyonlarda 500 mg	6 - 14
- Farenjit/Tonsilitis - Akut maksiller sinüzit	250 mg Ciddi enfeksiyonlarda 500 mg	6 -14
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	250 Ciddi enfeksiyonlarda 500 mg	6 - 14
Aşağıdaki suşlara bağlı kronik bronşitin akut alevlenmelerinde		
- S. Pneumoniae - M. Catarrhalis - H. İnfluenzae	250 mg 250 mg 500 mg	7 - 14 7 - 14 7 - 14
Aşağıdakilere bağlı Pnömoni'de		
- S. Pneumoniae - M. Pneumoniae	250 mg 250 mg	7 - 14 7 - 14
Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	250 mg	6 - 14

Mikobakteriyel Enfeksiyonlar: Mikobakteriyel enfeksiyonlu yetişkin hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 2 defa 500 mg'dır. Eğer 3 ila 4 hafta içinde klinik veya bakteriyolojik yanıt elde edilmezse, doz günde 2 defa 1000 mg'a çıkartılabilir. Yaygın MAC enfeksiyonlarının tedavisine, klinik ve mikrobiyolojik yarar sağlanıncaya kadar devam edilmelidir. Klaritromisin diğer antimikobakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanmalıdır.

Tüberküloz olmayan mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi doktorun kararına göre devam etmelidir.

MAC profilaksisi: Yetişkinler için tavsiye edilen klaritromisin dozu günde 2 defa 500 mg'dır.

***H.pylori* eradikasyonunda doz**: H.pylori eradikasyonu için şu doz rejimleri önerilmektedir.

Üçlü tedavi rejimi:
Günde 2 defa 500 mg klaritromisin, günde 2 defa 1000 mg amoksisilin ve günde 2 defa 30 mg lansoprazol ile birlikte 10 gün uygulanır.

Günde 2 defa 500 mg klaritromisin, günde 2 defa 1000 mg amoksisilin ve günde 2 defa 20 mg omeprazol ile birlikte 10 gün uygulanır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Üst solunum yolu ve komplike olmayan deri enfeksiyonları için gereken 6 - 14 günlük tedavinin dışında, normal tedavi süresi 7 - 14 gündür.

Uygulama şekli:
Tabletler aç ya da tok karnına ve her gün aynı saatte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 – 60 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

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.

Günlük 500 mg'dan daha az doz ile sonuçlanan doz azaltımları için, diğer klaritromisin formülleri (örneğin klaritromisin oral süspansiyonlar) bu hasta popülasyonlarında kullanılabilir. Bu hastalarda tedaviye 14 günden uzun süre devam edilmemelidir.

Karaciğer: Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara KLAMAXİN uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: KLAMAXİN 500 mg Film Tablet 12 yaşından küçük çocuklarda çalışılmadığından çocuklara verilmemelidir. Bu yaş altındaki çocuklarda kullanılmak üzere süspansiyon formları bulunmaktadır.

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

4.3. Kontrendikasyonları

KLAMAXİN Film Tablet, makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

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

Klaritromisinin oral midazolam ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.

Klaritromisin QT uzaması ya da Torsades de Pointes dahil ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4. 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.
Klaritromisin, rabdomiyolizi de içeren miyopati artışı riski sebebiyle, CYP3A4 ile büyük ölçüde metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler; lovastatin veya simvastatin) ile eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Kolşisinin renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda, klaritromisin (ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri) ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarları ve önlemleri

H. pylori enfeksiyonunun tedavi edilmesi için klaritromisin gibi herhangi bir antimikrobiyal tedavinin kullanılması, ilaca dirençli organizmaların artışına neden olabilir.

Klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında gebelik oluşursa hasta fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bılgilendirilmelidir. 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 klaritromisinin hamilelik ürününde ve/veya embriyo-fetal gelişiminde advers etkileri tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.6. 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 intravenöz midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tibbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

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

CDAD antibiyotik kullanımını takiben gelişen diyare olan tüm hastalarda dikkate alınmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygulanmasını takiben 2 aydan uzun süre sonra bile CDAD oluşumunun rapor edilmesi dikkatli bir medikal öykü alınmasını gerektirir.

Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kalın barsağın normal florasını değiştirir ve klostridyumların aşırı üremesine sebep olabilir. Çalışmalar, *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksinin antibiyotiğe bağlı kolitin başlıca 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 ve 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 yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. 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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması gereken durumlarda hastalar kolşisin toksisitesi klinik belirtileri açısından gözlenmelidir. Kolşisin dozu, kolşisin 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 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 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 eşzamanlı olarak klaritromisin ve antikoagülan kullanırken, INR ve protrombin zamanları sık sık kontrol edilmelidir.

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)
Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı, bu statinlerin büyük ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilmesi ve klaritromisin ile eşzamanlı tedavinin plazma konsantrasyonlarını arttırarak rabdomiyaliz dahil miyopati riskini arttırması nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 KONTRENDİKASYONLAR). Bu statinler ile eşzamanlı olarak klaritromisin alan hastalarda rabdomiyoliz raporlanmıştır. Klaritromisin ile tedavi kaçınılmaz ise tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile terapiye ara verilmelidir.

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

Klaritromisin, sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tibbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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 kullanılamadığı (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 kullanılamadığı 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.

Sodyum:
KLAMAXİN her bir film tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, yükselmiş sisaprid seviyeleri görülmüştür. Bu, özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda benzer etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

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

Ergot alkaloidleri:
Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve ergot alkaloidlerinin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar).

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). Rifabutin ve klaritromisinin eşzamanlı kullanımında, rifabutin serum düzeyi artarken klaritromisin serum düzeyi azalarak üveit riski artışına yol açar.

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

Efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin:
Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyaranları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(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.

Flukonazol: Sağlıklı gönüllülerde günde 200 mg flukonazol ve günde iki kere klaritromisin 500 mg'ın birlikte uygulandığında, klaritromisin ortalama kararlı durum C_{min} ve EAA artmış; sırasıyla %33 ve %18 olarak elde edilmiştir. 14-OH klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, flukonazol ile birlikte uygulanmasından önemli derecede etkilenmez.
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) sırası ile %33 ve %18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmemiştir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir: 8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandıkları farmakokinetik bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyon ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile klaritromisin C_{maks}'ı %31,

C_{min}'i %182 ve EAA %77 artmıştır. 14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş tedavi penceresi nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30 - 60 ml/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CL_{CR}<30 ml/dak. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. Günde 1 g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır. (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli).

Klaritromisinin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri

Antiaritmikler
Klaritromisin ile kinidin veya disopiramid ile birlikte kullanımıyla oluşan Torsades de Pointes bildiren pazarlama sonrası raporları vardır. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QTc uzaması açısından elektrokardiyografiler ile izlenmesi gereklidir. Bu ilaçların serum düzeyleri klaritromisin tedavisi sırasında 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 ayarlaması düşünülmelidir. Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A izozimi tarafından metabolize edildiği bilinmekte veya bundan kuşkulanılmaktadır:

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

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

Omeprazol: Sağlıklı yetişkinlerde, 500 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol her 8 saatte bir birlikte uygulandığında, omeprazol kararlı durum plazma konsantrasyonlarında (C_{maks}, EAA_{0-24} ve $T_{1/2}$ sırasıyla %30, %89 ve %34) artış görülmüştür. 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 herbiri, en azından kısmi olarak, CYP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir. Klaritromisinin sildenafil, tadalafil veya vardenafil ile birlikte verilmesi artmış fosfodiesteraz 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 iledir. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı iledir. Bu topluluk alt grubunda CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin 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 AUC 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. Kolşisin, böbrek ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda klaritromisin ile birlikte uygulandığında kolşisin dozu azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4.).

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

uyumlu klinik bulgular gözlenmiştir. Hastalar digoksin ve klaritromisini birlikte kullanırlarken serum digoksin konsantrasyonları dikkatli izlenmelidir.

Zidovudin: HIV enfeksiyonlu yetişkinlere sürekli olarak oral klaritromisin ve zidovudin uygulanması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Klaritromisin eşzamanlı uygulanan oral zidovudin emilimini engellediğinden, bu etkileşim klaritromisin ve zidovudin dozlarının 4 saatlik aralarla kullanılması sonucu önlenebilir. Bu etkileşim, klaritromisin süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideoksinozin alan paediyatrik HIV enfekte hastalarda gözlenmemiştir. Bu etkileşim klaritromisin, intravenöz infüzyon ile uygulandığında muhtemel değildir.

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

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 İlaç Etkileşimleri

Atazanavir
Klaritromisin ve atazanavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtığı yönünde kanıt mevcuttur. Klaritromisinin (500 mg/günde 2 kez) atazanavir (400 mg/günde 1 kez) ile birlikte verilmesi klaritromisine maruziyette 2 kat artışa ve 14-OH-klaritromisin maruziyetinde %70 azalmaya ve atazanavirin 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 klerensi 30-60 ml/dak), klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. Kreatinin klerensi <30 ml/dak olan hastalarda uygun klaritromisin formülasyonu kullanılarak klaritromisin dozu %75 azaltılmalıdır. 1000 mg'dan yüksek günlük dozlarda klaritromisin proteaz inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir.

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

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

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

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

Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (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 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.ÖNLEMLER, *İlaç Etkileşimleri*).

Didanosin
HIV enfekte yetişkin hastalarda, klaritromisin tabletlerinin didanosin ile eş zamanlı uygulanması sonucu, didanosin farmakokinetiğinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

Laktasyon dönemi:
Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenilirliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Fertilite ve üreme çalışmalarında, 150-160 mg/kg/günlük dozlar erkek ve dişi sıçanların, estrus siklusunda, fertilitede, doğumda ve yavruların sayı ve yaşamasında hiçbir advers etkiye sebep olmamıştır (bkz. bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik çalışmaları).

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 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 güvenirlik 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 (≥1/10), yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10), yaygın olmayan (≥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 (≥1/10)**	**yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10)**	**yaygın olmayan (≥1/1,000 ile < 1/100)**	**bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)***
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Kandidiazis, vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni, nötropeni, eozinofili	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani

Sinir sistemi hastalıkları		Disgözi, baş ağrısı, tat değişikliği	Baş dönmesi, tremor	Konvülsiyon, agözi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırlık
Kardiyak hastalıklar			Elektrokardiyogramda uzamış QT, palpitasyonlar	Torsades de pointes, ventriküler taşikardi
Vasküler hastalıklar				Hemoraji
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Gastrit, stomatit, glossit, abdominal distansiyon, konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Kolestaz, hepatit, Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama glutamil transferaz artışı	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Pruritus, ürtiker	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne, Henoch-Schonlein purpurası
Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları				Miyopati
Böbrek ve idrar hastalıkları				Renal yetmezlik, interstisyal nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Halsizlik, asteni, göğüs ağrısı, titreme, yorgunluk	
Araştırmalar			Kanda alkalin fosfataz artışı, kan laktat dehidrogenaz artışı	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. İlaç etkileşimleri ve Uyarılar/Önlemler).

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Hastalar

Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre yüksek doz klaritromisin ile tedavi edilen AIDS hastaları veya bağışıklık sistemi bozuk diğer hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla ilişkili advers etkileri birlikte seyreden HIV hastalığının veya diğer hastalıkların 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. 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 1000 mg ya da 2000 mg 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 paramatrelerde 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, alkalen fosfataz < %1, LDH < %1 ve total bilirübin < %1.

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

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı miktarlarda klaritromisin alımının, gastrointestinal (mide - barsak) semptomları 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, klaritromisinin serum seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

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

KLAMAXİN (Klaritromisin) bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir.
Kimyasal adı, 6-0-metileritromisin A'dır. Klaritromisin, duyarlı bakterinin 50S ribozom alt birimlerine bağlanarak ve protein sentezini engelleyerek antibakteriyel etki gösterir. 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktivite taşımaktadır.

Mikrobiyoloji
Klaritromisinin standart bakteri suşlarına ve klinik izolatlara karşı mükemmel *in vitro* aktivite gösterir. Geniş bir aerob ve anaerob Gram pozitif ve Gram negatif organizma yelpazesine karşı yüksek bir potansa sahiptir. Klaritromisinin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC) genellikle eritromisin MIC'larından bir log2 dilüsyonu kadar daha güçlüdür.

İn vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae'ye* karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda Mycobacterium avium kompleksi (MAC) organizmalarına da etkilidir. *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisid etki gösterir. Klaritromisinin bu etkisi asit pH'ya göre, nötr pH'da daha güçlüdür. *İn vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotiğin klinik olarak önem taşıyan mikobakteriyel türlere karşı aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *İn vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, pseudomonas türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer Gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisinin aşağıdaki organizmaların çoğu suşlarına karşı, hem *in vitro* olarak, hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.1. Terapötik Endikasyonları ve bölüm 4.3. Posoloji ve Uygulama Şekli):

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.*

Helicobacter pylori ile peptik ülser hastalığı arasında güçlü bir bağlantı vardır. Duodenum ülseri olan hastaların %90 ile %100'ü bu patojenle enfektedir. *H. pylori* eradikasyonunun duodenum ülser nüksünü azalttığı ve dolayısıyla antisekretuar tedavinin sürdürülmesi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.

Klaritromisin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* aktivite göstermektedir; ancak, klaritromisinin 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.*

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. Bununla beraber, Mycobacterium avium kompleksi (MAC) izolatlarına karşı, 14-OH metaboliti klaritromisine nazaran 4 - 7 kat daha az etkilidir. Mycobacterium avium komplekslerine karşı, bu etkinliğin klinik önemi bilinmemektedir.

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 (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 da belirtilebilir).

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

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler
Klaritromisin, antimikrobiyal etkiye sahip bir antibiyotiktir. Etanol, metanol ve asetonitrilde biraz çözünür, suda çözünmez.

Emilim:
Klaritromisin, oral uygulamadan sonra, gastrointestinal (mide - barsak) kanaldan hızla absorbe edilir. Klaritromisin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Dozdan hemen önce besin alımı klaritromisinin biyoyararlanımını ortalama %25 artırmaktadır. Toplamda bu artış minör bir artıştır ve önerilen doz rejimlerinde küçük bir klinik anlamlılık taşır. Bu nedenle klaritromisin aç ya da tok karnına alınabilir.

Günde iki defa 500 mg dozunda, klaritromisin ve hidroksillenmiş metaboliti için kararlı durum C_{maks} değerine beşinci dozda ulaşılır. Beşinci ve yedinci dozlardan sonra klaritromisin için kararlı durum C_{maks} ortalama 2.7 ile 2.9 mcg/ml ve hidroksillenmiş metaboliti için 0.88 ile 0.83 mcg/ml'dir. 500 mg doz düzeyinde yarılanma ömrü ana ilaç için 4.5 ile 4.8 saat iken, 14-hidroksiklaritromisin için 6.9 ile 8.7 saattir. Kararlı durumda 14-hidroksiklaritromisin düzeyleri klaritromisin dozuyla orantılı olarak artmaz ve klaritromisin ve hidroksillenmiş metabolitinin görünür yarılanma ömürleri daha yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir.

Dağılım:
Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. Az sayıda hastadan alınan sınırlı veriler, klaritromisinin oral dozlardan sonra beyin omurilik sıvısında anlamlı düzeylere ulaşmadığını düşündürmektedir. Dokulardaki konsantrasyonlar, serum konsantrasyonlarından birkaç kat daha yüksektir. Doku ve serum konsantrasyonlarından örnekler aşağıda gösterilmektedir.

KONSANTRASYON (12 saatte bir 250 mg dozdan sonra)		
Doku Tipi	**Doku (mcg/g)**	**Serum (mcg/ml)**
Bademcik	1.6	0.8
Akciğer	8.8	1.7

Biyotransformasyon:
Her 12 saatte bir 250 mg'lık bir doz ile, ana metaboliti 14-OH klaritromisin, yaklaşık 0.6 mcg/ml'lik kararlı durumda pik konsantrasyonunu verir ve eliminasyon yarı ömrü 5 – 6 saattir. Her 12 saatte bir 500 mg'lık bir doz ile, 14-OH klaritromisinin kararlı-durumda pik konsantrasyonları, biraz daha yüksektir (1mcg/ml'ye kadar) ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Her iki dozda da, bu metabolitin kararlı-durum konsantrasyonlarına genellikle 2 - 3 günde ulaşılır.

Eliminasyon:
Oral yoldan tek doz olarak 250 mg veya 1200 mg klaritromisin verilen erişkin insanlarda idrarla atılım, düşük dozlarda atılımın %37.9'undan ve yüksek dozlarda %46.0'ından sorumludur. Fekal

eliminasyon bu dozların sırasıyla %40.2 ve %29.1'inden sorumludur (bunlar arasında sadece tek bir dışkı örneğinde atılım oranı %14.1 olan bir kişi de bulunmaktadır).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Klaritromisinin doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber, klaritromisinin doğrusal olmayan metabolizmasının daha yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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

Yaşlılarda:
Yaşlılarda, hem ana ilaç hem de 14-OH metaboliti için dolaşımdaki plazma düzeyleri daha yüksek, eliminasyon ise daha yavaştır. Ancak, klaritromisinin renal klerensi kreatinin klerensiyle korele edildiğinde iki grup arasında fark bulunmaz. Bu sonuçlara dayanarak klaritromisinle ilgili etkilerin, bireyin yaşı değil böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğuna karar verilmiştir.

Mycobacterium Avium Enfeksiyonları
HIV enfeksiyonlu yetişkin hastalara her 12 saatte bir uygulanan 500 mg klaritromisin dozunu takiben gözlenen klaritromisin ve 14-OH klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerden elde edilene benzerdir. Ancak *Mycobacterium avium* enfeksiyonlarını tedavi etmek için gerekli olabilen daha yüksek dozlarda klaritromisin konsantrasyonları çok daha yüksek olabilir. Günde iki doza bölünmüş olarak 1000 ve 2000 mg/gün alan erişkin HIV enfeksiyonlu hastalarda kararlı durum klaritromisin C_{max} değerleri sırasıyla 2 ile 4 mcg/ml ve 5 ile 10 mcg/ml arasındadır. Bu yüksek dozlarda eliminasyon yarı ömürleri, normal bireylerde olağan dozlarda görülenlere kıyasla uzamış gibi görünmektedir. Bu dozlarda gözlenen daha yüksek plazma konsantrasyonları ve daha uzun eliminasyon yarı ömürleri klaritromisinin doğrusal olmadığı bilinen farmakokinetiği ile uyumludur.

Birlikte Omeprazol Uygulaması
Omeprazol ile klaritromisin birlikte kullanıldığında, tek başına omeprazol kullanımına kıyasla ortalama omeprazol EAA_{0-24} %89 daha yüksek ve omeprazol $T_{1/2}$ için harmonik ortalama %34 daha yüksektir. Klaritromisin ile omeprazol birlikte uygulandığında klaritromisinin kararlı durum C_{maks}, C_{min} ve EAA_{0-8} değerleri, klaritromisinin plaseboyla verilmesiyle elde edilen değerlere göre sırasıyla %10, %27 ve %15 artış gösterir.

Kararlı durumda, gastrik mukoza klaritromisin konsantrasyonları tek başına klaritromisin grubuyla karşılaştırıldığında klaritromisin/omeprazol grubunda dozdan altı saat sonra yaklaşık 25 kat daha yüksektir.

Dozdan 6 saat sonra, klaritromisin omeprazol ile birlikte verildiğinde, klaritromisinin ortalama gastrik doku konsantrasyonları, klaritromisin + plaseboya göre ortalama 2 kat daha yüksektir.

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 (uygulama için en yüksek fizibl doz) daha büyüktür.

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

Yukarıda bahsedilen bu klinik çalışmalarda, toksik dozlarda beliren önemli klinik belirtiler; kusma, zayıflık, gıda tüketiminde düşüş ile kilo almada düşüş, salivasyon, dehidrasyon ve hiperaktiviteyi içerir. 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, alkalin fosfataz, alanin ve aspartat amino transferaz, gammaglutamil transferaz ve/veya laktik dehidrogenazın serum konsantrasyonlarındaki erken artışlarıyla, tespit edilebilirdi. İlacın kesilmesi, bu spesifik parametrelerin konsantrasyonlarının normale dönüşü ile sonuçlandı.

Çeşitli çalışmalarda daha az etkilenen organlar, mide, timus ile diğer lenf dokuları ve böbreklerdi. Terapötik dozlara yakın dozları takiben, konjonktival enfeksiyon ve göz yaşı akması

sadece köpeklerde görüldü. 400 mg/kg/gün'lük yoğun dozda, bazı köpekler ve maymunlarda, korneal donukluk ve/veya ödem görüldü.

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

Wistar (po) ve Spraque-Dawley (po ve 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, istatiksel olarak önemsiz ensidansta (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 kayıba (düşüğe) sebep olmuştur. Bu etki, ilacın çok çok yüksek dozlardaki maternal toksisitesine bağlanmıştır. Maksimum günlük dozun yaklaşık 2.5 - 5 katı uygulanan gebe maymunlardaki ek bir çalışmada, fetusa herhangi bir zarar gelmemiştir.

1000 mg/kg/gün (maksimum insan günlük klinik dozunun yaklaşık 70 katı) dozunun uygunlandığı farelerdeki dominant letal test, mutajenik aktivite açısından açıkça negatiftir ve 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 rastlanmadı.

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, 25 mcg/petri'lik veya daha az ilaç konsantasyonlarında hiç bir mutajenik potansiyel deliline rastlanmadı. 50 mcg'lık konsantrasyonda ilaç test edilen bütün suşlar için toksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Her bir film tablet:
Kroskarmellos sodyum
Prejelatinize nişasta
Avicel pH 101
Silikajel
Povidon K 30

Stearik asit
Magnezyum stearat
Avicel pH 102
Talk

Film kaplama tabakası:
Opadry OY-L 22920

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C'nin altında oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
14 film tablet içeren blister (PVC-PVDC/Al) ambalajda.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ
İ.E.Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.
Davutpaşa Cad. No:12 (34010)
Topkapı - İSTANBUL
Tel: 0 212 467 11 11
Faks: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI
198/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:
İlk ruhsat tarihi: 08.10.2001
Ruhsat yenileme tarihi : -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:
-