

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UNİKLAR® 500 mg i.v. enjektabl liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klaritromisin 500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon
Beyaz liyofilize kütle.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

UNİKLAR i.v. (intravenöz klaritromisin) 12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aşağıdaki ağır enfeksiyonlarda, duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde parenteral terapinin gerektiği durumlarda endikedir.

1) Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: *Streptococcus pyogenes*'in sebep olduğu farenjit/tonsillit; *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)*'nin sebep olduğu toplumdaki edinilmiş pnömoni ve bakteriyemili pnömoni.

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

4) *Mycobacterium avium* veya *Mycobacterium intracellulare*'ye bağlı yaygın veya lokal mikobakteriyel enfeksiyonların ve *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium kansasii*'ye bağlı lokal enfeksiyonların tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

UNİKLAR i.v.'nin (intravenöz klaritromisin) tavsiye edilen dozu günlük 1.0 gramdır ve 2 eşit dozda, uygun bir intravenöz çözelti ile seyreltildikten sonra, 60 dakikalık bir sürenin üzerinde,

infüzyon olarak uygulanır. UNİKLAR i.v. bolus veya intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalara yetişkin dozu uygulanır.

Mikobakteriyel enfeksiyonlu hastalarda doz

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

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

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

İnfüzyonda (uygulamada) kullanılacak çözeltilerin hazırlanması

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

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

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

Laktatlı Ringer çözeltisinde %5 dekstroz, laktatlı ringer, %0.3 sodyum klorürde %5 dekstroz, %5 dekstroзда Normosol-M, %5 dekstroзда Normosol-R, %0.45 sodyum klorürde %5 dekstroz ve %0.9 sodyum klorür.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

UNİKLAR i.v., makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klaritromisinin şu ilaçlardan biri ile beraber kullanılması QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade 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 eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

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

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

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

QT uzaması riski nedeniyle, klaritromisin koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, hipomagnezemi, bradikardi (<50 vuru/dk) durumunda ya da QT uzaması ile ilişkili diğer tıbbi ürünler ile eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Klaritromisin konjenital ya da belgelenmiş edinilmiş 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 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 karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin ile karaciğer enzimlerinde artış ve sarılık ile ya da tek başına hepatoselüler 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 eş zamanlı 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. Kontrendikasyonlar).

Makrolid Antibiyotikler

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

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

Oral Hipoglisemik Ajanlar/İnsülin

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

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

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

Klaritromisini statinler ile birlikte reçetelerken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin'in statinler ile eş zamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin kayıtlı olan en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A4 metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı değerlendirilebilir.

Klaritromisin, sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Pnömoni

Streptococcus pneumoniae'nin makrolidlere karşı direnç geliştirmesi açısından, toplumdan edinilmiş pnömoni için klaritromisin verilmeden önce duyarlılık testi yapılması önemlidir. Hastane kökenli pnömönide klaritromisin uygun ek antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

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

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

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 rapor edilmiştir. Bu, özellikle kalp hastalarında QT aralığı uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda da benzer etkiler görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Makrolidlerin, terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin seviyelerini artırdıkları ve bu artışın kalp hastalarında zaman zaman QT aralığı uzaması, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade de Pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). 14 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin (tabletleri) ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin serum seviyesinde 2-3 kat artışla ve klinik olarak tespit edilebilir bir etkiye neden olmayan QT aralığının uzamasıyla sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergotamin/dihidroergotamin:

Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve santral sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar:

CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's wort 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 eş zamanlı kullanımında, rifabutın serum düzeyi artarken klaritromisin serum düzeyi azalarak üveit riski artışına yol açar.

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

Efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın ve rifapentin:

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

Etravirin:

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

Flukonazol:

21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (C_{min}) ve eğri altındaki alan (EAA) sırası ile %33 ve %18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı

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

Ritonavir:

8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandıkları farmakokinetik bir çalışma, klaritromisin metabolizmasının belirgin bir inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile klaritromisin C_{maks} 'ı %31, C_{min} 'i %182 ve EAA %77 oranda artmıştır. 14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş terapötik etkinliğinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30-60 ml/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. $CL_{CR}<30$ ml/dak. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

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

Klaritromisinin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri

Antiarritmikler:

Klaritromisinin kinidin veya disopiramidle bir arada uygulanmasıyla Torsade de Pointes ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QTc uzaması açısından elektrokardiyografiler ile izlenmesi gereklidir. Bu ilaçların serum düzeyleri klaritromisin tedavisi süresince izlenmelidir.

CYP3A-kaynaklı etkileşimler:

CYP3A'yı inhibe ettiği bilinen klaritromisin ile primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen bir ilacın birlikte verilmesi, bu ilaçların konsantrasyonlarında hem terapötik ve hem de advers etkilerin artmasına veya uzamasına yol açabilecek artışlara neden olabilir. CYP3A enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenlik sınırına sahipse (örneğin karbamazepin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa, diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eğer mümkünse, CYP3A tarafından primer olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlaması düşünülmelidir.

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

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

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 erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (C_{maks} , EAA_{0-24} ve $t_{1/2}$ sırası ile %30, %89 ve %34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5.2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5.7 olarak tespit edilmiştir.

Ranitidin bizmut sitrat:

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

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil:

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

Tolterodin:

Tolterodinin primer metabolizma yolu sitokrom P450'nin 2D6 izoformu (CYP2D6) aracılığı ile olur. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı ile olur. Bu topluluk alt grubunda CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin dozajındaki bir düşüş CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'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 uyku hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Diğer İlaç Etkileşimleri

Kolşisin:

Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarı-akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein'in (Pgp) bir substratıdır. Klaritromisin ve diğer makrolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolşisin birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibisyonu, kolşisin maruziyetinde artışa neden olabilir. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları yönünden izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Fenitoin ve Valproat:

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

Klaritromisinin, aşağıdaki ilaçlarla etkileşimine dair *in vivo* insan verisi bulunmamaktadır; aprepitant, eletriptan, halofantrin 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 spontan veya yayınlanmış raporlar olmuştur.

Çift-yönlü İlaç Etkileşimleri

Atazanavir:

Klaritromisin ve atazanavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtığı yönünde kanıt mevcuttur. Klaritromisinin (500 mg/günde 2 kez) atazanavir (400 mg/günde 1 kez) ile birlikte verilmesi klaritromisine maruziyette 2 kat artışa

ve 14-OH-klaritromisin maruziyetinde %70 azalmaya ve atazanavirin EAA değerinde %28 artışa yol açar. 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.

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 eř zamanlı olarak alan hastalar artmış veya uzamış farmakolojik etki belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Sakinavir:

Klaritromisin ve sakinavirin 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 sakinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eř zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (EAA) ve minimum konsantrasyonu (C_{min}) tek başına sakinavir alımına göre %177 ve %187 olarak saptanmıştır. Klaritromisinin 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 eř zamanlı olarak verilmesi halinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Yumuşak jelatin kapsül formülasyonu kullanımında ilaç etkileşim çalışmalarının gözlemleri sakinavir sert jelatin kapsül kullanımındaki etkileri temsil etmeyebilir. Tek başına sakinavir tedavisi ilaç etkileşim çalışmalarındaki gözlemler sakinavir/ritonavir tedavisindeki etkileri temsil etmeyebilir. Sakinavir ritonavir ile birlikte eř zamanlı olarak verildiğinde, ritonavirin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünölmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Didanosin:

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

Verapamil:

Eř zamanlı olarak klaritromisin ve verapamil alan hastalarda hipotansiyon, bradikardi ve laktik asidoz gözlemlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Klaritromisin i.v.'nin gebe kadınlarda kullanım emniyeti kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, UNİKLAR'ın dikkatli biçimde yarar risk değerlendirmesi yapılmadan kullanılması önerilmez. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığımda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenliliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği / Fertilité

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

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 güvenlik profili ile uyumludur.

Klinik çalışmalarda saptanan bu gastrointestinal advers reaksiyonların insidansı açısından önceden mikobakteriyel enfeksiyonu 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) 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 ila <1/10) | yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100) | bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)* |
|--|--------------------|--|---|--|
| Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar | | | Sellülit, Kandidiazis, vajinal enfeksiyon | Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | | | Lökopeni | Agranülositoz, trombositopeni |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | | | Anafilaktoid reaksiyon, 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 |
| Sinir sistemi hastalıkları | | Disguzi, baş ağrısı, tat değişikliği | Bilinç kaybı, diskinezi, baş dönmesi, somnolans, tremor | Konvülsiyon, aguzi, parosmi, anosmi, parestezi |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | | | Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus | Sağırılık |
| Kardiyak hastalıklar | | | Kardiyak arrest, atrial fibrilasyon, Elektrokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistol, palpasyonlar | Torsade de Pointes, ventriküler taşikardi |
| Vasküler hastalıklar | | Vazodilatasyon | | Hemoraji |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | | | Astım, pulmoner emboli | |
| Gastrointestinal hastalıklar | | Dişare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı | Özafajit, gastrit, stomatit, glossit, konstipasyon, ağız kuruluğu, eruktasyon, flatulans | Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği |
| Hepato-bilier hastalıklar | | Anormal karaciğer fonksiyon testleri | Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı | Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | | Döküntü, hiperhidroz | Bülloz dermatit, pruritus, ürtiker | Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne, Henoch-Schonlein purpurası |
| Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik | | | Kas iskelet sertliği | Miyopati |

| | | | | |
|--|---------------------------|---|--|--|
| hastalıkları | | | | |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | | | Kanda kreatinin artışı, kanda üre artışı | Renal yetmezlik, interstisyel nefrit |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Enjeksiyon yerinde flebit | Enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde inflamasyon | Asteni | |
| Araştırmalar | | | Anormal albumin/globulin oranı | Uluslararası normalleştirilmiş oran 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 Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Hastalar

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

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

1000 mg ve 2000 mg klaritromisin toplam günlük dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından en sık bildirilen advers reaksiyonlar: Bulantı, kusma, tat değişiklikleri, karın ağrısı, diyare, döküntü, gaz, baş ağrısı, konstipasyon, duyma bozukluğu, SGOT ve SGPT yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomni ve ağız kuruluğu bildirilmiştir. İnsidans açısından 1000 mg ve 2000 mg tedavisi arasında fark saptanmazken, günlük 4000 mg 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 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, alkalen fosfataz <%1, LDH <%1 ve total billirubin <%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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde, UNİKLAR i.v.(intravenöz klaritromisin) uygulamasına son verilmeli ve diğer bütün uygun destekleyici tedaviler başlatılmalıdır.

Oral yolla aşırı miktarda klaritromisinin alınımının, gastrointestinal semptomlar vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan ve 8 g klaritromisin almış olan bir hastada 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 anlamlı derecede etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

Mikrobiyoloji

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

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

In vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Helicobacter (Campylobacter) pylori*'ye karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu

göstermektedir. *In vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotiğin klinik olarak önem taşıyan mikobakteriyel türlere karşı önemli bir aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *In vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisinin, aşağıdaki organizmaların suşlarına karşı, hem *in vitro* olarak hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar ve Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli):

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

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

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

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

Beta-laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

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

Aşağıdaki *in vitro* veriler mevcuttur ancak **klinik önemi bilinmemektedir**. 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*.

Kampilobakter: *Campylobacter jejuni*.

Ayrıca 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. *Haemophilus influenzae*'ya karşı 14-OH klaritromisin, ana bileşiğe nazaran 2 kat daha etkilidir. Ancak, *Mycobacterium avium* kompleks izolatlarına karşı, klaritromisine nazaran 4-

7 defa az aktiftir. *Mycobacterium avium* kompleksine karşı bu aktivitenin klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

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

Duyarlılık testleri

Zon çaplarının ölçüldüğü kantitatif yöntemler antibiyotik 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, 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 lütfen ülkeye veya bölgeye özgü bilgilere başvurunuz.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Tek doz bilgisi: Tek dozluk bir klinik çalışmada, intravenöz klaritromisinin 75, 125, 250 ve 500 mg’lık dozları 100 ml’lik infüzyon çözeltisi ile 30 dakikalık ve 500, 750 ve 1000 mg’lık dozları 250 ml’lik infüzyon çözeltisi ile 60 dakikalık bir sürede, sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Ana ilacın ortalama pik konsantrasyonu (C_{maks}), 500 mg’dan sonra 5.16 mcg/ml ile 1000 mg’dan sonra (60 dakikalık infüzyon) 9.40 mcg/ml arasında değişmiştir. 14-hidroksi metabolitin ortalama pik konsantrasyonu (C_{maks}) 500 mg’dan sonra 0.66 mcg/ml ile 1000 mg’dan sonra (60 dak. infüzyon) 1.06 mcg/ml arasında değişmiştir.

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

Çoklu doz bilgisi: 7 günlük farklı dozlarda yapılan dozlu bir klinik çalışmada, sağlıklı gönüllülere 100 ml’lik infüzyon çözeltisi ile 125 mg ve 250 mg intravenöz klaritromisin 30

dakikalık bir sürede veya 250 ml'lik infüzyon çözeltisi ile 500 mg ve 750 mg intravenöz klaritromisin 60 dakikalık bir sürede; 12 saat ara ile uygulanmıştır.

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

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

Dağılım:

Yapılan *in vitro* çalışmalar, insan plazmasında klaritromisinin protein bağlanmasının 0.45-4.5 mcg/ml'lik konsantrasyonlarda yaklaşık %70 olduğunu göstermiştir. 45.0 µg/ml'lik bir konsantrasyonda protein bağlanmasının %41'e azalması, bağlanma yerlerinin doymuş olabileceğini işaret etmektedir.

Klaritromisinin çoklu intravenöz infüzyonunu (50 mg, b.i.d.) takiben ortalama pik plazma konsantrasyonunun 5.5 µg/ml olduğu gösterildiğinden, bağlanmadaki bu azalmanın sadece terapötik ilaç seviyelerini fazla miktarda aşan konsantrasyonlarda ortaya çıktığı görülmektedir.

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

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

Her 12 saatte bir 250 mg dozdan sonra KONSANTRASYON

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

250 mg veya 1200 mg klaritromisin'in tek oral doz uygulamasını takiben, 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).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut Toksikite

İki ayrı çalışmada, farelerdeki intravenöz klaritromisin'in LD₅₀ değeri 184 mg/kg ve 227 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu, sıçanlardaki LD₅₀ değerinden birkaç kat daha yüksektir (64 mg baz/kg). Bu değerler, farelere diğer yollarla uygulama sonucu elde edilenlerden daha düşüktür. Her iki türde de toksisite belirtileri, hareket azalması, ataksi, sıçramalar, titremeler, dispne ve konvülsiyonlardır.

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

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

Akut Ven İritasyonu

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

Subakut Toksisite

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

Sırasıyla 160 mg/kg ve 40 mg/kg dozların uygulandığı sıçan ve maymunlar üzerinde yapılan bir aylık çalışmalarda ciddi ven iritasyonu oluşumu, hedef organ toksisitesini açıkça tespit etmeye yeterli derecede yüksek dozların kullanımını engellemiştir. Bu durum, infüzyon hacmini artırma ve infüzyon hızını azaltmak yoluyla dozun maksimize edilme çabalarına karşın ortaya çıkmıştır. Bir aylık subakut çalışmalarda sıçanlar ve maymunlarda tayin edilen etkisiz dozaj sırasıyla 50 ve 15 mg/kg/gün'dür ve bu sonuç daha yüksek dozlarda ven iritasyonu oluşması nedeniyledir.

Mutajenite

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktobiyonik asit

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak ambalajında saklanmalıdır.

Sulandırılmış UNİKLAR i.v. oda sıcaklığında 24 saat saklanabilir.

İnfüzyon (ilacın damar içine verilmesi) için bir kez daha seyreltilen, UNİKLAR I.V. infüzyon çözeltisi oda sıcaklığında 6 saat, 5°C'de 48 saat saklanabilir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, lastik tıpalı, alüminyum başlıklı Tip I renksiz cam flakonda beyaz liyofilize kütle (1 adet) ve 10 ml enjeksiyonluk su içeren renksiz Tip I cam ampulde çözücü (1 adet).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

İnfüzyonda kullanılacak çözeltilerin hazırlanması için Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

204/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 10.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-