

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon; 500 mg klaritromisin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktobiyonik asit (sığır kaynaklı).....246,7 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü

Beyaz renkli liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLAROL 12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aşağıdaki, durumlarda duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde parenteral uygulama gerektiğinde 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)'nin sebep olduğu toplumdaki kazanılmış pnömoni ve bakteriyemili pnömoni.

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

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

Uygun antibakteriyel ilaç kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama řekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yalnızca intravenöz yol ile kullanılır.

İntravenöz tedavi ağır hastalarda 2-5 gün uygulanır ve doktor tarafından uygun görüldüğünde oral klaritromisin tedavisine geçilmelidir.

Yetiřkinler: Önerilen CLAROL dozu günlük 1 gramdır ve 2 eşit doz halinde aşağıda tanımlandığı gibi sulandırılarak uygulanır.

12 yaşından büyük çocuklar: Yetiřkinlerdeki gibi uygulanır.

Mikobakteriyel enfeksiyonlu hastalarda doz:

Her ne kadar bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda klaritromisin intravenöz'ün 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 1.000 mg/gün'dür.

Uygulama řekli:

Yalnızca intravenöz yol ile kullanılır. İ.V. uygulamanın uygun dilüsyon sıvıları ile sulandırıldıktan sonra en kısa 60 dakikada İ.V. yavaş infüzyon şeklinde verilmesi gereklidir.

CLAROL bolus veya intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük hastalarda klaritromisin İ.V. kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalara yetişkin dozu uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Makrolid antibiyotiklere ya da içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) karşı hipersensitivite.

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

Klaritromisin ile oral midazolamın eş zamanlı kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisin ve lomitapidin birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisinin şu ilaçlardan biri ile beraber kullanılması QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes gibi kardiyak aritmilere neden olabileceğinden kontrendikedir: Astemizol, sisaprid, domperidon, pimozyd ve terfenadin (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5).

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

Klaritromisinin tikagrelor ya da ranolazin ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

Klaritromisin rabdomiyolizi de içeren miyopati artışı riski sebebiyle, CYP3A4 ile büyük ölçüde metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler, lovastatin veya simvastatin) ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile olduğu gibi, klaritromisin kolşisin kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Elektrolit bozuklukları (QT aralığının uzama riski nedeniyle hipokalemi veya hipomagnezemi) olan hastalara klaritromisin verilmemelidir.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hamilelik sırasında kullanımı:

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

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

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

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

Antibiyotik ilişkili ishal:

Makrolidler dahil olmak üzere hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften hayatı tehdit eden dereceye kadar değişkenlik

gösterebilir. *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) klaritromisin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımında bildirilmiştir ve diyarenin şiddeti hafiften ölümcül kolite kadar değişmektedir. Antibakteriyel ajanların tedavisi *C.difficile*'nin çoğalmasına yol açabilecek olan kolonun normal florasında değişikliğe yol açar. CDİD antibiyotik kullanımını takiben gelişen diyare olan tüm hastalarda dikkate alınmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygulanmasını takiben 2 aydan uzun süre sonra bile CDİD oluşumunun rapor edilmesi dikkatli bir medikal öykü alınmasını gerektirir. Bu nedenle endikasyondan bağımsız olarak klaritromisin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Mikrobiyal testler yapılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Peristaltizmi baskılayan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis semptomlarının alevlendiği bildirilmiştir.

Kolşisin:

Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksisitesi bildirimleri bulunmaktadır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

İlaç etkileşimleri:

Klaritromisin ile triazolam ve intravenöz ya da oromukozal midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisinin diğer ototoksik ilaçlarla özellikle aminoglikozitlerle birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunması önerilir. Tedavi sırasında ve sonrasında vestibüler ve işitsel fonksiyonların takibi yapılmalıdır.

Kardiyovasküler olaylar:

Kardiyak aritmi ve *torsades de pointes* gelişmesi riskine yol açan kardiyak repolarizasyonu yansıtan uzamış QT aralığı klaritromisin dahil olmak üzere makrolidlerle tedavide gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). *Torsades de pointes* dahil olmak üzere ventriküler aritmi ve QT uzaması riskinin artması nedeniyle, astemizol, sisaprid, domperidon, pimoizid ve terfenadin alan hastalarda; hipomagnezemi veya hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları olan

hastalarda; ve QT uzaması veya ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda klaritromisin kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hidroksiklorokin veya klorokin alan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite riskinde artış potansiyeli nedeniyle reçete etmeden önce fayda ve risk dengesi dikkatlice değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Ayrıca klaritromisin aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, iletim bozukluğu ya da klinik olarak önemli derecede bradikardisi olan hastalar
- Kontrendike olanlar dışında QT uzaması ile ilişkili diğer tıbbi ürünleri eş zamanlı olarak alan hastalar

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

Koroner arter hastalığı olan hastalarda klaritromisin ile tedavinin sonuçlarının değerlendirildiği bir klinik çalışmada, klaritromisin almak üzere randomize edilmiş hastalarda, tedavi bitiminden bir yıl ya da daha fazla süre sonra, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış gözlenmiştir. Klaritromisin koroner arter hastalığının tedavisinde endike değildir. Risk artışının nedeni belirlenememiştir. Bu riskin değerlendirildiği diğer epidemiyolojik çalışmalar değişken sonuçlara ulaşmıştır. Koroner arter hastalığı veya şüphesi olan hastalarda klaritromisin kullanmadan önce yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Pnömoni:

Streptococcus pneumoniae'nin makrolidlere karşı direnç geliştirmesi açısından, toplumda kazanılmış pnömoni için klaritromisin verilmeden önce duyarlılık testi yapılması önemlidir.

Hastanede kazanılmış pnömonide klaritromisin uygun ek antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

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

Aşırı duyarlılık:

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

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

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler):

Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Klaritromisin diğer statinlerle birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin ve statin kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Hastalar miyopati belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.

Klaritromisinin statinler ile eş zamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin ruhsatlı en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Oral hipoglisemik ajanlar/İnsülin:

Klaritromisinin ve oral hipoglisemik ajanların (sülfonilüreler gibi) ve/veya insülinin eş zamanlı kullanımı belirgin hipoglisemiye neden olabilir. Glukoz düzeyinin dikkatli izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Oral antikoagülanlar:

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

Klaritromisin, dabigatran, rivaroksaban ve apixaban gibi doğrudan etkili oral antikoagülanlar ile birlikte uygulandığında, özellikle yüksek kanama riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.5).

Uzun dönem kullanım ve direnç:

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

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

Klaritromisin gibi herhangi bir antimikrobiyal tedavinin kullanılması, *H. pylori* enfeksiyonu gibi ilaca dirençli organizma tedavileri için seçilebilir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

Astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin:

Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, sisaprid düzeyinde yükselme bildirilmiştir. Bu, QT aralığı uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda da benzer etkiler görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

Makrolidlerin terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin düzeylerini yükselttikleri ve bu artışın zaman zaman QT aralığı uzaması, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3). 14 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin ve terfenadinin birlikte uygulanması terfenadinin asit metabolitinin serum düzeyinde 2-3 katı artışla ve klinik olarak saptanabilir bir etkiye neden olmayan QT aralığı uzamasıyla sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler gözlenmiştir.

Ergot alkaloidleri:

Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotamin ile birlikte uygulanmasının merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere diğer dokuların ve ekstremitelerin iskemisi ve vazospazmla karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve ergot alkaloidlerinin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Oral midazolam:

Midazolam klaritromisin tablet (günde 2 kez 500 mg) ile birlikte ağızdan uygulandığında, midazolam EAA düzeyi 7 kat artmıştır. Oral midazolam ve klaritromisinin birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler):

Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile 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). Bu statinler ile eş zamanlı olarak klaritromisin alan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Klaritromisin ile tedavi kaçınılmaz ise tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile tedaviye ara verilmelidir.

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

Diğer ilaçların klaritromisin üzerindeki etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar

CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort) 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-OH-klaritromisini arttırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH-klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklılık gösterdiğinden 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 MAC tedavisi için klaritromisin alternatifleri düşünülmelidir.

Flukonazol

21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte günde 2 kez 500 mg klaritromisin verildiğinde klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (C_{min}) ve eğri altındaki alan (EAA) sırasıyla %33 ve %18 oranlarında artmıştır. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmemiştir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir

8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisin'in 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 artmıştır. 14-[OH]-klaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisin geniş terapötik etkinliğinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30-60 mL/dk. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. $CL_{CR}<30$ mL/dk. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Böbrek işlevleri azalmış hastalarda ritonavirin atazanavir ve sakonavir gibi diğer HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte farmakokinetik bir güçlendirici olarak kullanıldığında benzer doz ayarlamaları düşünülmelidir (Bkz. Bölüm Çift-yönlü ilaç etkileşimleri).

Klaritromisin'in diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

CYP3A-kaynaklı etkileşimler

CYP3A'yı inhibe ettiği bilinen klaritromisin ile öncelikli olarak CYP3A tarafından metabolize edilen bir ilacın birlikte verilmesi, bu ilaçların konsantrasyonlarında hem terapötik ve hem de advers etkilerin artışına veya uzamasına yol açabilecek artışlara neden olabilir.

CYP3A substratları astemizol, sisaprid, domperidon, pimozyd ve terfenadin alan hastalarda klaritromisin kullanımı, torsades de pointes, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere kardiyak aritmiler ve QT uzaması riski nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Ayrıca ergot alkaloidleri, oral midazolam, esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen HMG CoA redüktaz inhibitörleri (örn. lovastatin ve simvastatin), kolşisin, tikagrelor ve ranolazin ile klaritromisin kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

CYP3A enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenilirlik sınırına sahipse (örneğin karbamazepin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa, diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eğer mümkünse, CYP3A tarafından öncelikli olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlanması düşünülmelidir.

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir veya düşünülmektedir: alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopramid, ibrutinib, ergot alkaloidleri, lovastatin, metadon, metilprednizolon, midazolam (intravenöz), omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipik antipsikotikler (örneğin ketiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam, vinblastin. Bu liste daha kapsamlı olabilir. Sitokrom P450 sistemindeki diğer izozimler aracılığıyla benzer mekanizma ile etkileşim gösteren ilaçlar fenitoin, teofilin ve valproatı içerir.

Antiaritmikler

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

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

Oral hipoglisemik ajanlar/İnsülin

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

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.

Direkt etkili antikoagülanlar (DOAK)

DOAK dabigatran, akış taşıyıcı P-gp için bir substrattır. Rivaroksaban ve apiksaban, CYP3A4 yoluyla metabolize edilir ve ayrıca P-gp için substratlardır. Klaritromisin, özellikle kanama

riski yüksek olan hastalarda bu ajanlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil

Fosfodiesteraz inhibitörlerin 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.

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.

Tolterodin

Tolterodinin öncelikli metabolizma yolu sitokrom P450'nin 2D6 izoformu (CYP2D6) aracılığı ileidir. Bununla birlikte CYP2D6'sı bulunmayan bir alt popülasyon için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı ileidir. Bu alt popülasyon grubunda CYP3A inhibisyonu tolterodin konsantrasyonunda anlamlı artışa yol açar. CYP2D6 enzimi zayıf olan popülasyonda klaritromisin gibi CYP3A inhibitörleri varlığında tolterodin dozunun azaltılması gerekebilir.

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 artmıştır. Eğer intravenöz midazolam klaritromisin ile birlikte veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Midazolamın presistemik eliminasyonunun söz konusu olduğu oromukozal yol ile uygulanmasında oral uygulamadan çok intravenöz uygulamadaki etkileşim ortaya çıkacaktır. Aynı önlemler CYP3A tarafından metabolize edilen, triazolam ve alprazolamı içeren 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 triazolamin eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uykululuk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Diğer ilaç etkileşimleri

Aminoglikozitler

Klaritromisinin diğer ototoksik ilaçlarla özellikle aminoglikozitlerle birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kolşisin

Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarıya-akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein'in (Pgp) 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 yol açabilir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Digoksin

Digoksin 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 serum digoksin konsantrasyonlarında artışı bildiren pazarlama sonrası gözlem çalışmaları mevcuttur. Bazı hastalarda potansiyel ölümcül aritmileri de kapsayan digoksin toksisitesi ile uyumlu klinik bulgular gözlenmiştir. Hastalar digoksin ve klaritromisini birlikte kullanırken serum digoksin konsantrasyonları dikkatli izlenmelidir.

Zidovudin

HIV enfeksiyonlu yetişkinlere eş zamanlı oral klaritromisin ve zidovudin uygulaması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Klaritromisin eş zamanlı uygulanan oral zidovudinin emilimini engellediğinden, bu etkileşim klaritromisin ve zidovudin dozlarının 4 saat ara ile uygulanması sonucu önlenebilir. Bu etkileşim, klaritromisinin süspansiyon formülü ile birlikte zidovudin veya dideoksinosin alan HIV enfeksiyonlu pediyatrik hastalarda görülmemektedir. Bu etkileşim, klaritromisin intravenöz olarak uygulandığında beklenmez.

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.

Hidroksiklorokin ve Klorokin

Gözlemsel veriler, azitromisinin hidroksiklorokin ile birlikte uygulanmasının romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Benzer bir risk potansiyeli nedeniyle, diğer makrolidlerle hidroksiklorokin veya klorokinin birlikte kullanımında klaritromisin reçete ederken faydalar ve riskler dengesine dikkat edilmelidir.

Cift yönlü ilaç etkileşimleri

Atazanavir

Klaritromisin ve atazanavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtığı yönünde kanıt mevcuttur. Klaritromisinin (500 mg/günde 2 kez) atazanavir (400 mg/günde 1 kez) ile birlikte verilmesi klaritromisine maruziyette 2 kat artışa ve 14-OH-klaritromisin maruziyetinde %70 azalmaya ve atazanavirin EAA değerinde %28 artışa yol açar. Klaritromisinin geniş terapötik penceresi nedeni ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda doz düşürülmesi gerekmez. Orta dereceli böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-60 mL/dk.) klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. Kreatinin klirensi <30 mL/dk. olan hastalarda uygun klaritromisin formülasyonu kullanılarak klaritromisin dozu %75 azaltılmalıdır. 1000 mg'dan yüksek günlük dozlarda klaritromisin proteaz inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir.

Kalsiyum kanal blokörleri

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

İtrakonazol

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

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

Sakuinavir

Klaritromisin ve sakuinavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtıkları yönünde delil vardır. Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin kararlı durum EAA ve C_{maks} değerleri tek başına sakuinavir alımına göre %177 ve %187 oranında daha yüksek saptanmıştır. Klaritromisin EAA ve C_{maks} değerleri tek başına klaritromisin alımına göre yaklaşık %40 daha yüksek bulunmuştur. Her iki ilacın çalışılmış olan dozlarda/formülasyonlarda sınırlı bir zaman için eş zamanlı olarak verilmesi halinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Yumuşak jelatin kapsül formülasyonu kullanımında ilaç etkileşim çalışmalarının gözlemleri sakuinavir sert jelatin kapsül kullanımındaki etkileri temsil etmeyebilir. Tek başına sakuinavir tedavisi ilaç etkileşim çalışmalarındaki gözlemler sakuinavir/ritonavir tedavisindeki etkileri temsil etmeyebilir. Sakuinavir ritonavir ile birlikte eş zamanlı olarak verildiğinde, ritonavirin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5: *Ritonavir*).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Yaşlı hastalarda veya böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır. Oral kontraseptif alan hastalar, ishal, kusma veya ani kanama olursa, kontraseptif etkide başarısızlık olasılığı konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Klaritromisin gebe kadınlarda kullanımının güvenliğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen değişken sonuçlara ve insanlardaki deneyimlere dayanarak, embriyofetal gelişim üzerinde olumsuz etki olasılığı göz ardı edilemez. Birinci ve ikinci trimesterde klaritromisin maruziyetini değerlendiren bazı gözlemsel çalışmalar, aynı dönemde antibiyotik kullanılmamasına veya başka antibiyotik kullanımına kıyasla düşük yapma riskinin arttığını bildirmiştir. Hamilelik sırasında klaritromisin dahil makrolid kullanımı ile majör konjenital malformasyon riski üzerine mevcut epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle, yararları risklere karşı dikkatli bir şekilde tartılmadan hamilelik sırasında kullanılması tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda yürütülen fertilite ve üreme çalışmaları hiçbir advers etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klaritromisin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. İlaç ile baş dönmesi, vertigo, konfüzyon ve dezoryantasyon ortaya çıkma potansiyeli, hastaların araç ya da makine kullanması öncesinde dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profili özeti

Klaritromisin tedavisinin yetişkinlerde ve pediatrik popülasyonda en sık ve yaygın görülen advers reaksiyonları karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma ve tat değişiklikleridir. Bu advers

reaksiyonlar genellikle hafif şiddette olup makrolid antibiyotiklerinin bilinen güvenlilik profili ile uyumludur (Bkz. Bölüm 4.8).

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

b. Advers reaksiyonların tablolı özetı

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

Klaritromisin ile en azından ilişkisi olası bulunan reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar şiddet değerlendirilmesine göre azalan şiddette sunulmuştur.

Klaritromisin ile bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Sellülit ¹ , kandidiazis, gastroenterit ² , enfeksiyon ³ , vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni, nötropeni ⁴ , trombositemi ³ , eozinofili ⁴	Agranülositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktoid reaksiyon ¹ , hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete, sinirlilik ³	Psikotik bozukluk konfüzyon durumu ⁵ , depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar,

				mani
Sinir sistemi hastalıkları		Dizguzi, baş ağrısı, tat bozukluğu	Bilinç kaybı ¹ , diskinezi ¹ , baş dönmesi, somnolans ⁵ , tremor	Konvülsiyon, agezi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırılık
Kardiyak hastalıkları			Kardiyak arrest ¹ , atrial fibrilasyon ¹ , elektrokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistoller ¹ , palpasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Vazodilatasyon ¹		Hemoraji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Astım ¹ , epistaksis ² , pulmoner emboli ¹	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Özafajit ¹ , gastroözofageal reflü hastalığı ² , gastrit, proktalji ² , stomatit, glossit, abdominal gerginlik ⁴ , konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Kolestaz ⁴ , hepatit ⁴ , alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama glutamiltransferaz artışı ⁴	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Bülloz dermatit ¹ , pruritus, ürtiker, makulopapüller döküntü ³	Şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (ör. akut generalize ekzantematöz

				püstüloz (AGEP), Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS)), akne
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas spazmları ³ , kas iskelet sertliği ¹ , miyalji ²	Rabdomiyoliz ^{2,6} , miyopati
Böbrek ve idrar hastalıkları			Kanda kreatinin artışı ¹ , kanda üre artışı ¹	Böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde flebit ¹	Enjeksiyon yerinde ağrı ¹ , enjeksiyon yerinde inflamasyon ¹	Halsizlik ⁴ , pireksi ³ , asteni, göğüs ağrısı ⁴ , titreme ⁴ , yorgunluk ⁴	
Araştırmalar			Anormal albümin /globülin oranı ¹ , kanda alkalik fosfataz artışı ⁴ , kanda laktat dehidrogenaz artışı ⁴	Uluslararası normalleştirilmiş oran artışı, protrombin zamanında uzama anormal renkte idrar

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

² Yalnızca uzatılmış salımlı tablet formülasyonu ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları

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

⁴ Yalnızca hızlı salımlı tablet formülasyonu ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları

^{5,6} Bkz. Bölüm c)

*Bilinmeyen bir büyüklükteki popülasyonda gönüllü olarak bildirilen bu reaksiyonların sıklıklarının ya da ilaç ile nedensel ilişkisinin saptanması her zaman mümkün olmamaktadır. Klaritromisin için hasta kullanımı en az 1 milyar hasta tedavi günü olarak hesaplanmıştır.

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon yerinde flebit, enjeksiyon yerinde ağrı ve enjeksiyon yerinde inflamasyon klaritromisin intravenöz formülasyonuna özgüdür.

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

Pazarlama sonrası klaritromisin ve triazolamın eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uykululuk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir (Bkz.

Bölüm 4.5).

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

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

d. Pediyatrik popülasyon

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

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

e. Diğer özel popülasyonlar

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalar

Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisin yüksek dozları ile tedavi edilen AIDS hastaları ve diğer bağışıklık sistemi bozuk hastalarda, klaritromisin uygulamasıyla ilgili olması muhtemel advers etkileri HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) hastalığının veya seyir eden hastalığın altta yatan belirtilerinden ayırt etmek genellikle zordur.

1.000 mg ve 2.000 mg klaritromisin toplam günlük dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından en sık bildirilen advers reaksiyonlar: bulantı, kusma, tat değişiklikleri, karın ağrısı, diyare döküntü, gaz, baş ağrısı, konstipasyon, duyma bozukluğu, Serum Glutamik

Okzaloasetik Transaminaz (SGOT) ve Serum Glutamik Pürivat Transaminaz (SGPT) yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomni ve ağız kuruluğu bildirilmiştir. İnsidans açısından 1.000 mg ve 2.000 mg tedavisi arasında fark saptanmazken, günlük 4.000 mg klaritromisin tedavisinde insidans 3-4 kat artmıştır.

Bağıışıklık sistemi bozulmuş bu hastalarda anormal (testin en yüksek ya da en düşük düzeyi dışına çıkan) laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bu analize göre günlük toplam 1000 mg ya da 2.000 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oral yolla aşırı miktarda klaritromisinin alınımının, gastrointestinal semptomlar vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış mental durumda değişmeler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi görülmüştür.

Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisin plazma seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden anlamlı derecede etkilenmez.

Doz aşımı halinde CLAROL uygulamasına son verilmeli ve diğer bütün uygun destekleyici tedaviler başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller-Makrolidler

ATC kodu: J01FA09

Etki mekanizması:

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

Klaritromisinin 14-OH klaritromisin metaboliti ana ilaç metabolizmasının bir ürünü olup antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu metabolit *Mycobacterium* spp. dahil çoğu organizmaya karşı ana ilaca göre daha az aktiftir. Bir istisna olan *Haemophilus influenza*'ya karşı ana bileşiğe göre 2 kat daha etkilidir.

Klaritromisin genellikle aşağıdaki organizmalara karşı *in vitro* olarak etkinlik gösterir.

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

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

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

Diğer organizmalar: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Anaeroblar: Makrolide duyarlı *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, Peptococcus türleri, Peptostreptococcus türler, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromisin bazı bakteriyel suşlara karşı bakterisidal aktivite gösterir. Bu organizmalar şunları içerir: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*;

Streptococcus agalactiae; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* ve *Campylobacter spp.*

Klaritromisinin *H. pylori* karşısındaki etkinliği nötral pH değerinde asit pH değerine göre daha fazladır.

Duyarlılık aralıkları

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Mikrobiyolojik olarak aktif metabolit 14-hidroksiklaritromisin, İ.V. uygulamayı takiben metabolitin daha düşük biyoyararlanımı ile gösterildiği gibi ilk geçiş metabolizması ile oluşturulur.

Dağılım:

İ.V. uygulamayı takiben elde edilen klaritromisin kan seviyeleri, yaygın patojenler için MİK₉₀'ların oldukça üzerindedir ve 14-hidroksiklaritromisin seviyeleri, önemli patojenler için (ör. *H. influenzae*) gerekli konsantrasyonları aşmaktadır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

60 dakika boyunca tek bir 500 mg İ.V. dozunu takiben, 24 saatte idrarla yaklaşık %33 klaritromisin ve %11 14-hidroksiklaritromisin atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Klaritromisin ve 14-hidroksi metabolitinin farmakokinetiği doğrusal değildir; kararlı duruma İ.V. dozlamının 3. gününde ulaşılır.

CLAROL tartrazin veya diğer azo boyar maddeler, laktoz veya gluten içermez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Fertilite, üreme ve teratojenisite

Klaritromisin intravenöz (İ.V.) uygulaması ile ilgili hiçbir doğurganlık çalışması yapılmamıştır. Sıçanlarda yapılan oral doğurganlık ve üreme çalışmaları hiçbir yan etki göstermemiştir.

İntravenöz embriyo-fetal toksisite çalışmaları, sıçanlarda 160 mg/kg/gün'e kadar (mg/m² bazında önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) ~1,5 katı) ve tavşanlarda 30 mg/kg/gün (mg/m² bazında MRHD'nin ~0,6 katı) maternal toksik dozlarda embriyo-fetal toksisite veya teratojenite kanıtı göstermemiştir. Tavşanlarda 618 mg/m²'lik MRHD'den 17 kat daha az olan intravenöz 33 mg/m² dozunda *in utero* fetal kayıp meydana gelmiştir.

Sıçanlarda, tavşanlarda ve maymunlarda yapılan oral teratojenisite çalışmaları, 1 g/gün P.O.'nun mg/m² bazında MRHD'nin 1,5, 2,4 ve 1,5 katına kadar test edilen en yüksek dozlarda ilgili türler klaritromisinden herhangi bir teratojenisite göstermemiştir.

Bununla birlikte, Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan benzer bir çalışma, genetik değişikliklerin spontan ekspresyonuna bağlı gibi görünen düşük (%6) kardiyovasküler anormallik insidansını göstermiştir. Farelerde yapılan iki oral çalışma 1000 mg/kg/gün'de (mg/m² bazında 1 g/gün P.O.'nun MRHD'sinin ~5 katı) değişken bir yarık damak insidansı

(%3-30) ortaya çıkarmıştır. Maymunlarda yalnızca anneler için açıkça toksik olan doz seviyelerinde embriyonik kayıp görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz içeren flakon:

Laktobiyonik asit (sığır kaynaklı)

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

Çözücü içeren ampul:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor. CLAROL sadece önerilen çözücüler kullanılarak sulandırılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

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

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

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj bir flakon ve bir ampul içerir.

Flakon: Beyaz renkli liyofilize toz içeren, 15 mL'lik tip I, renksiz, cam flakon

Ampul: 10 mL enjeksiyonluk su içeren, 10 mL'lik tip I, renksiz, cam ampul

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

İnfüzyonda (uygulamada) kullanılacak çözeltinin hazırlanması

Sulandırma (Birinci adım)

CLAROL'un (intravenöz klaritromisin) başlangıç çözeltisini, 500 mg'lık flakona 10 mL steril enjeksiyonluk su ilave ederek hazırlayınız. Şişe içeriği çözülene kadar çalkalayınız. 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 her ml'sinde 50 mg intravenöz klaritromisin bulunur.

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

Dilüsyon (İkinci adım)

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 çözeltisi'nde %5 dekstroz
- %5 dekstroz
- Laktatlı ringer
- %0,3 sodyum klorür'de % 5 dekstroz
- %5 dekstroz'da normosol-M
- %5 dekstroz'da normasol-R
- %0,45 sodyum klorür'de % 5 dekstroz
- %0,9 sodyum klorür

Bu şekilde hazırlanan 1 mL infüzyon çözeltisi 2 mg klaritromisin içerir.

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

ÖNEMLİ NOT: KULLANIMDAN ÖNCE HER İKİ ADIM DA TAMAMLANMALIDIR.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2018/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ