KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MACROL MR 500 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klaritromisin	500.0 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)	250,0 mg
Sodyum sakarin	0,5 mg
FD&C Yellow No.5 (E102)	0,22 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı tablet
Günde bir defa doz uygulanmasını mümkün kılan 500 mg klaritromisin içeren sarı renkli, bir yüzü S baskılı, oval, tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MACROL MR Değiştirilmiş Salımlı Tablet yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda aşağıda belirtilen endikasyonların tedavisinde kullanılır.

- *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan sinüzit, farenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları.
- *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydophila pneumoniae*'dan kaynaklanan pnömoni, kronik bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları.
- *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan folikülit, selülit, erizipel gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
MACROL MR'ın yetişkinler için önerilen genel dozu yiyeceklerle birlikte, günde bir defa 500 mg'dır. Daha şiddetli hastalıklarda, doz günde bir defada 2 tablete (1000 mg) çıkartılabilir.

Yetişkinler için doz tablosu

Enfeksiyon	Doz	Tedavi Süresi
Farenjit	Günde 500 mg veya ciddi enfeksiyonlarda günde 1000 mg (2x500 mg)	5 – 14 gün
Akut maksiler sinüzit		6 – 14 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmesi		5 – 14 gün
Toplumdan kazanılmış pnömoni		6 – 14 gün
Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		5 – 14 gün

Uygulama sıklığı ve süresi:
Toplumdan kazanılmış pnömoni ve sinüzit için gereken 6 – 14 günlük tedavinin dışında, normal tedavi süresi 5 – 14 gündür.

Uygulama şekli:
Tablet bütün olarak kırılmadan ve çiğnenmeden her gün aynı saatte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30ml/dak.'dan az olan) klaritromisin dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Örneğin, günde bir kez 250 mg veya şiddetli enfeksiyonlarda günde 2 kez 250 mg gibi. MR tablet bölünemediğinden, günlük 500 mg dozu azaltılamamaktadır. MACROL MR, böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30ml/dak.'dan az olan) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar). Bu hasta grubunda MACROL hemen salımlı tabletler kullanılmalıdır.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 – 60 ml/dak), günde en çok bir klaritromisin değiştirilmiş salımlı tablet olacak şekilde doz %50 azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin böbrek fonksiyonları normal, ama karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:
6 ay -12 yaş arasındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda MACROL süspansiyon kullanılmıştır. MACROL MR Tablet 12 yaşından küçük çocuklarda çalışılmadığından bu yaş altındaki çocuklara verilmemelidir. Çocuklarda kullanılmak üzere süspansiyon formları bulunmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Şiddetli böbrek bozukluğu olan yaşlı hastalarda, doz ayarlaması düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MACROL MR Değiştirilmiş Salımlı Tablet, makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).
Günde bir defa uygulanan 500 mg tablet ile doz azaltılması olanaksız olduğundan, MACROL MR, kreatinin klerensi 30 ml/dak. dan az olan hastalarda kontrendikedir. Bu hasta grubunda, klaritromisin hemen salınan formülleri kullanılabilir. (bkz. Bölüm 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

Klaritromisinin oral midazolam ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.

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

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

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

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç, hamilelerde kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında hamilelik oluşursa hasta fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir.

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

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

Klaritromisin konjenital ya da belgelenmiş kazanılmış QT uzaması ya da ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarları ve önlemleri).

Psödomembranöz kolit
Makrolidler dahil olmak üzere hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit görülmüştür ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit ediciye kadar çeşitli derecelerde olabilir. Dolayısıyla antibakteriyel ajanların uygulanmasından önce, diyareli 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. Bu nedenle endikasyondan bağımsız olarak klaritromisin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Mikrobiyolojik test yapılmalı ve yeterli tedavi başlanmalıdır. Peristaltizmi baskılayan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

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 hepatosellüler ve/veya kolestatik hepatiti de içeren hepatik disfonksiyon bildirilmiştir. Bu hepatik disfonksiyon şiddetli olabilir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Bazı olgularda, ölümcül hepatik yetmezlik bildirilmiştir ve genellikle altta yatan şiddetli hastalık ve/veya eşzamanlı ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karında hassasiyet gibi hepatit belirti ve semptomları ortaya çıktığında klaritromisin hemen kesilmelidir.

Günde bir defa uygulanan 500 mg tablet ile doz azaltılması olanaksız olduğundan, MACROL MR Tablet, kreatinin klerensi 30 ml/dak.dan az olan hastalarda kontrendikedir. Bu hasta grubunda, klaritromisin hemen salınan formülleri kullanılabilir.
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması gereken durumlarda hastalar kolşisin toksisitesi klinik belirtileri açısından gözlenmelidir. Kolşisin dozu, kolşisin ve klaritromisini birlikte alan tüm hastalarda azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

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

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

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

Klaritromisini statinler ile birlikte reçetelerken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisinin statinler ile eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin kayıtlı olan en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı değerlendirilebilir.
Klaritromisin sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Diğer tibbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Pnömoni
Streptococcus pneumoni'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 kullanılamadığı (örn. Allerji nedeniyle) olgularda, klindamisin gibi diğer antibiyotikler ilk seçenek ilaç olabilir. Güncel olarak makrolidlerin yalnızca Corynebacterium minutissimum (eritrazma) kaynaklı enfeksiyonlar, akne vulgaris ve erizipel gibi bazı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarda ve penisilin tedavisinin kullanılamadığı durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

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

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.

Laktoz:
MACROL MR tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:
MACROL MR 1mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

MACROL'ün bileşimindeki FD&C Yellow No.5 (günbatımı sarısı FCF) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

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

Ergot alkaloidleri: Pazarlama sonrası raporlarda, klaritromisinin ergotamin ya da dihidroergotamin ile eş zamanlı olarak uygulanmasının, ekstremitelerde ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğuna işaret edilmektedir. Klaritromisin ve bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

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

<u>Diğer ilaçların klaritromisin üzerindeki etkileri</u>
CYP3A indükleyici ilaçlar: CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St John Bitkisi) indükleyicisi ilaçlar klaritromisin metabolizmasını artırabilir. Bu durum etkinliğinin azalmasına yol açan subterapötik klaritromisin düzeylerine neden olabilir. Ayrıca, CYP3A indükleyicisinin plazma düzeyinin de izlenmesi gerekebilir; klaritromisinin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak bu ilacın düzeyi artabilir (bkz. kullanılan CYP3A4 indükleyicisi ürün bilgisi). Rifabutin ve klaritromisinin eşzamanlı kullanımında, rifabutin serum düzeyi artarken klaritromisin serum düzeyi azalarak üveit riski artışına yol açar.
Aşağıdaki ilaçlar dolaşımdaki klaritromisin konsantrasyonları üzerinde bilinen veya şüpheli etki gösterir; klaritromisin doz ayarlaması veya alternatif tedaviye geçiş gerekli olabilir.

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

Flukonazol: 200 mg flukonazol ile günde 2 kere 500 mg klaritromisinin birlikte uygulanması sonucu, klaritromisin ortalama kararlı durum C_{min} ve eğri altında kalan alan (AUC) artmış olmasına rağmen, 14-hidroksiklaritromisinin kararlı durum konsantrasyonu önemli derecede etkilenmemiştir.
21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (C_{min}) ve eğri altındaki alan (AUC) sırası ile %33 ve %18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmemiştir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir: 8 saat ara ile 200 mg ritonavir ve 12 saat ara ile 500 mg klaritromisinin eşzamanlı kullanıldığı bir farmakokinetik çalışma klaritromisin metabolizmasında belirgin baskılanmayı göstermiştir. Klaritromisin Cmaks değeri %31, Cmin %182 ve AUC değeri %77 artmıştır. 14-OH-klaritromisin oluşumunun tam olarak engellendiği bildirilmiştir. Böyle bir durumda, klaritromisinin geniş terapötik penceresinden 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 günde en fazla 1 adet kontrollü klaritromisin tablet kullanımını sağlayacak şekilde, klaritromisin dozu %50 azaltılmalı, CL_{CR} < 30 ml/dak. olan şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda ise, istenilen doz düşüklüğünün sağlanması MACROL MR ile mümkün olmadığından, MACROL MR (değiştirilmiş salımlı tablet) kullanılmamalıdır. 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

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

Klaritromisinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Antiaritmikler: Klaritromisinin kinidin veya disopiramid ile birlikte kullanımı ile Torsades de Pointes görülmüştür. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QTc uzaması açısından elektrokardiyografi ile izlenmesi gereklidir. Klaritromisin tedavisi esnasında bu ilaçların serum seviyeleri kontrol edilmelidir.

CYP3A-kaynaklı etkileşimler

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

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir veya düşünülmektedir:
Alfentanil, bromokriptin, alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (örneğin varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin, fenitoin, heksobarbital, teofilin ve valproat. Bu liste daha kapsamlı olabilir.

Teofilin, karbamazepin: Klinik çalışma sonuçları bu ilaçlar klaritromisin ile eşzamanlı kullanıldığında orta dereceli fakat istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) teofilin ya da karbamazepin düzey artışı göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Omeprazol: Birlikte uygulandıklarında, klaritromisinin ve omeprazolün plazma konsantrasyonlarında artış olabilirse de, doz ayarlamasına gerek yoktur. Ayrıca klaritromisin ve omeprazol birlikte uygulandığında, dilde geçici renk değişikliği görülmüştür. Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (C_{max}, AUC_{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: Tolterodin'in öncelikli metabolizma yolu sitokrom P450'nin 2D6 izoformu (CYP2D6) aracılığı iledir. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı iledir. Bu topluluk alt grubunda CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin dozajındaki bir düşüş CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'yı zayıf metabolize eden toplulukta klaritromisin kullanımı, varlığında gerekli olabilir.

Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam)

Midazolam klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde, midazolamın AUC değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral verilmesinden sonra ise 7 kat artmıştır. Oral midazolam ile klaritromisinin eş zamanlı olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Aynı önlemler CYP3A tarafından metabolize edilen diğer

benzodiazepinler için de uygulanmalıdır. Eliminasyon için CYP3A'ya bağımlı olmayan benzodiazepinler (temazepam, nitrazepam, lorazepam) için klaritromisin ile klinik olarak önemli etkileşim söz konusu değildir.
Pazarlama sonrası klaritromisin ve triazolamın eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uykululuk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Diğer ilaç etkileşimleri

Kolşisin: Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarıya akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein'in (Pgp) bir substratıdır. Klaritromisin ve diğer makrolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolşisin birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibisyonu, kolşisin temasında artışa öncülük edebilir. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir. Kolşisin, böbrek ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda klaritromisin ile birlikte uygulandığında kolşisin dozu azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

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

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

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

Klaritromisinin, aşağıdaki ilaçlarla etkileşimine dair in-vivo insan verisi bulunmamaktadır; aprepitant, eletriptan, halofantrine ve ziprasidon. Fakat, in-vitro verilerin bu ilaçların CYP3A sübstratları olduğunu önermesi sebebiyle klaritromisinin bu ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Eletriptan, klaritromisin gibi CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır.

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

Çift-yönlü ilaç etkileşimleri

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

Kalsiyum kanal blokörleri

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

İtrakonazol: Klaritromisin ve itrakonazolün her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açar. Klaritromisin itrakonazolün plazma seviyelerini yükseltebilirken itrakonazol klaritromisinin plazma seviyelerini yükseltebilir.
İtrakonazol ve klaritromisini eş zamanlı olarak alan hastalar artmış veya uzamış farmakolojik etki belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

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

Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (AUC) ve minimum konsantrasyonu (C_{min}) tek başına sakuinavir alımına göre %177 ve % 187 olarak saptanmıştır. Klaritromisin AUC ve C_{max} değerleri tek başına klaritromisin alımına göre yaklaşık %40 daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki ilacın çalışılmış olan dozlarda/formülasyonlarda sınırlı bir zaman için eş zamanlı olarak verilmesi halinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Yumuşak jelatin kapsül formülasyonu kullanımında ilaç etkileşim çalışmalarının gözlemleri sakuinavir sert jelatin kapsül kullanımındaki etkileri temsil etmeyebilir. Tek başına sakuinavir tedavisi ilaç etkileşim çalışmalarındaki gözlemler sakuinavir/ritonavir tedavisindeki etkileri temsil etmeyebilir. Sakuinavir ritonavir ile birlikte eş zamanlı olarak verildiğinde, ritonavirin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünülmelidir (bkz. Önlemler, İlaç Etkileşimleri).

Didanosin: MACROL MR, didanosin ile eş zamanlı olarak HIV ile enfekte yetişkinlere uygulandığında didanosinin farmakokinetiğinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olmadığı kaydedilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenliliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Klaritromisin tedavisinin yetişkinlerde ve pediyatrik popülasyonda en sık ve yaygın görülen advers reaksiyonları karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma ve tat değişiklikleridir. Bu advers reaksiyonlar genellikle hafif şiddette olup makrolid antibiyotiklerinin bilinen güvenirlik profili ile uyumludur.

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

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

Klaritromisin ile Bildirilen Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	**Çok yaygın (≥1/10)**	**Yaygın (≥ 1/100 ile<1/10)**	**Yaygın olmayan (≥1/1,000 ile < 1/100)**	**Bilinmeyen (mevcut veri ile Sıklığı hesaplanamayan)***
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Kandidiazis, gastroenterit, vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni	Agranulositoz,trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani
Sinir sistemi hastalıkları		Disjözi, baş ağrısı, tat değişikliği	Baş dönmesi, somnolans, tremor	Konvülsiyon, agözi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırlık
Kardiyak hastalıklar			Elektrokardiyogramda uzamış QT, palpitasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi
Vasküler hastalıklar				Hemoraji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Epistaksis	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Gastroözafageal reflü hastalığı, gastrit, proktalji, stomatit, glossit, konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥ 1/100 ile<1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1,000 ile < 1/100)	Bilinmeyen (mevcut veri ile Sıklığı hesaplanamayan)*
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Pruritus, ürtiker	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne, Henoch-Schonlein purpurası
Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Miyalji	Rabdomiyoliz**, miyopati
Böbrek ve idrar hastalıkları				Renal yetmezlik, interstisyal nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Asteni	
Araştırmalar				Uluslararası normalleştirilmiş oranı artışı, protrombin zamanında uzama, anormal renkte idrar

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

** Bazı rabdomiyaliz raporlarında klaritromisin, rabdomiyaliz ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla (statinler, fibratlar, kolşisinm veya allopurinol gibi) eşzamanlı olarak uygulanmıştır.

Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksisitesi bildirimleri vardır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (bkz. İlaç etkileşimleri ve Uyarılar/Önlemler).

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalardaki advers etkiler:
Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisinin yüksek 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 paramatrelerde insidans biraz daha yüksek olmuştur.

Laboratuar bulgularında değişiklikler
Klinik açıdan önemli olabilecek laboratuar bulgularındaki değişimler şunlardır:
Karaciğer: Yükselmiş SGPT (ALT) < %1, SGOT (AST) < %1, GGT < %1, alkali fosfataz < %1, LDH < %1 ve total bilirubin < %1.
Hematoloji: Azalmış lökosit sayısı < %1 ve yüksek protrombin zamanı %1.
Böbrek: Yüksek BUN %4 ve yüksek serum kreatinini < %1

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne 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

Klaritromisinin aşırı miktarlarda alımının, gastrointestinal (mide-bağırsakta) semptomlar vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış ve mental durumda değişmeler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi gözlenmiştir. Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisinin plazma seviyeleri hemodiyaliz veya periton diyalizinden etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antibiyotikler - Makrolidler
ATC Kodu: J01FA09
Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir. Kimyasal olarak 6-0-metileritromisin A'dır.

Klaritromisin antibakteriyel etkisini duyarlı bakterinin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini inhibe ederek gösterir.
14-OH klaritromisin metaboliti klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktivitesi sayesinde *Haemophilus influenza*'ya karşı ana bileşiğe nazaran 2 kat daha etkilidir.

Mikrobiyolojisi
Klaritromisinin, aşağıdaki organizmaların suşlarına karşı, hem *in-vitro* hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu tespit edilmiştir (bkz. bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar):

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

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

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

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

Beta-laktamaz üretiminin klaritromisinin aktivitesi üzerine bir etkisi yoktur.

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

Klaritromisinin, aşağıdaki organizmaların çoğu suşlarına karşı *in-vitro* olarak etkili olduğu gösterilmekle beraber, klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Gram-pozitif aeroblar: *Streptococcus agalactiae, Streptococci (Grup C,F,G), Viridans grubu streptococci*.

Gram-negatif aeroblar*: Bordetella pertussis, Pasteurella multocida*.

Gram-pozitif anaeroblar: *Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes*.

Gram-negatif anaeroblar: *Bacteroides melaninogenicus*.

Spiroketler: *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum*.

Kampilobakterler: *Campylobacter jejuni*.

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Günde bir defa 500 mg değiştirilmiş salımlı klaritromisin tabletleri verilen tok kişilerde, klaritromisin ve 14-hidroksiklaritromisinin kararlı durum pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 1.3 ve 0.48 mcg/ml'dir. Ana ilaç ve metabolitinin eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 5.3 ve 7.7 saattir. Klaritromisin değiştirilmiş salımlı tablet bir defada 1000 mg uygulandığında (2 x 500 mg) klaritromisin ve hidroksi-metabolitinin kararlı durum C_{maks} değerleri sırasıyla 2.4 mcg/ml ve 0.67 mcg/ml'dir. 1000 mg doz seviyesinde ana ilacın yarı ömrü yaklaşık 5.8 saatken, 14- hidroksiklaritromisininki yaklaşık 8.9 saattir. Hem 500 mg, hem de 1000 mg dozlar için T_{maks} değeri yaklaşık 6 saattir.

Klaritromisin 500 mg değiştirilmiş salımlı tabletin absorpsiyon derecesi, eşit dozlar uygulandığında hemen salınan klaritromisin 250 mg ve 500 mg tablete eşdeğerdir. Mutlak biyoyararlanım %50'dir.

Dağılım:

İnsan plazmasında klaritromisinin proteine bağlanma oranı, 0.45-4.5 mcg/ml'lik konsantrasyonlarda, yaklaşık %70'dir. En yüksek klaritromisin konsantrasyonları genellikle doku/plazma oranının 10 ila 20 olduğu akciğer ve karaciğerde bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Klaritromisin ve metaboliti 14-hidroksiklaritromisin vücut doku ve sıvılarına kolayca dağılır. Klaritromisinin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu önemli seviyede değildir. Doku konsantrasyonları, genellikle serum konsantrasyonlarından bir kaç kat daha fazladır.

Eliminasyon:

Klaritromisin dozunun yaklaşık %40'ı üriner yolla atılır. Feçesle eliminasyon yaklaşık %30'dur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Klaritromisin doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Kararlı durumda 14-hidroksiklaritromisin düzeyleri klaritromisin dozuyla orantılı olarak artmaz ve klaritromisin ve

hidroksillenmiş metabolitinin görünür yarılanma ömürleri daha yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir. Klaritromisinin doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber, klaritromisinin doğrusal olmayan metabolizmasının daha yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:
Sağlıklı bir insan grubu 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 klaritromisinin sistemik klerensi yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, 14-OH metabolitinin kararlı durum konsantrasyonları karaciğer yetmezliği olan olguların grubunda belirgin ölçüde daha düşüktür. Ana bileşiğin 14- hidroksilasyon yoluyla metabolik klerensindeki bu azalma, ana ilacın renal klerensindeki artışla kısmen dengelenmekte ve sonuçta ana ilaç için, karaciğer yetmezliği olan ve sağlıklı bireylerde kıyaslanabilir kararlı durum düzeyleri ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan ama böbrek fonksiyonu normal bireylerde doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek bozukluğu olan hastalarda, klaritromisin ve 14-OH metaboliti için plazma düzeyleri yarı ömür, C_{maks} ve C_{min} daha yüksektir ve AUC daha büyüktür. K_{elim} ve üriner atılım düşüktür. Bu parametrelerin ne derecede farklılık gösterdiği; böbrek bozukluğunun derecesi ile orantılıdır; böbrek bozukluğu ne kadar şiddetli ise, farklılıklar da o kadar anlamlıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.2. Kullanım şekli ve dozu).

Yaşlılarda:
Yaşlılarda, hem ana ilaç hem de 14-OH metaboliti için dolaşımdaki plazma seviyeleri daha yüksek, eliminasyon ise daha yavaştır. Bununla birlikte, klaritromisin klerensi yaşa değil, renal fonksiyona bağlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

14 gün süreyle 100 mg/kg/gün dozunda veya 1 ay süreyle 35 mg/kg/gün dozunda klaritromisine maruz kalan primatlarda klaritromisine atfolunacak hiç bir advers etki görülmedi. Benzer şekilde 1 ay süreyle 75 mg/kg/gün dozuna; 3 ay süreyle 35 mg/kg/gün dozuna veya 6 ay süreyle 8 mg/kg/gün dozuna maruz kalan sıçanlarda da hiç bir advers etki

görülmedi. 50 mg/kg/gün dozunu 14 gün, 10 mg/kg/gün dozunu 1 ve 3 ay ve 4 mg/kg/gün dozunu 6 ay, advers etki görülmeksizin tolere eden köpekler, klaritromisine daha hassastılar.

Yukarıda bahsedilen bu klinik çalışmalarda, toksik dozlarda beliren önemli klinik belirtiler; kusma, zayıflık, gıda tüketiminde düşüş ile kilo almada düşüş, salivasyon, dehidrasyon ve hiperaktiviteyi içerir. 400 mg/kg/gün dozu uygulanan 10 maymundan ikisi 8'inci tedavi günü ölmüştür; 28 gün boyunca 400 mg/kg/gün klaritromisin uygulanan bazı yaşayan maymunlarda, bazı izole durumlarda sarı renkli feçes görülmüştür.
Bütün türlerdeki toksik dozlarda, primer hedef organı karaciğerdi. Bütün türlerde hepatotoksisite gelişimi, alkalin fosfataz, alanin ve aspartat amino transferaz, gammaglutamil transferaz ve/veya laktik dehidrogenazın serum konsantrasyonlarındaki erken artışlarıyla, tespit edilebilirdi. İlacın kesilmesi, bu spesifik parametrelerin konsantrasyonlarının normale dönüşü ile sonuçlandı.

Çeşitli çalışmalarda daha az etkilenen organlar, mide, timus ile diğer lenf dokuları ve böbreklerdi. Terapötik dozlara yakın dozları takiben, konjonktival enfeksiyon ve göz yaşı akması sadece köpeklerde görüldü. 400 mg/kg/gün'lük yoğun dozda, bazı köpekler ve maymunlarda, korneal donukluk ve/veya ödem görüldü.

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

Wistar (po) ve Spraque-Dawley (po ve IV) sıçanlarında iki teratojenite çalışması, Yeni Zelanda tavşanlarında bir çalışma ve sinomolog maymunlarda bir çalışma, klaritromisinden kaynaklanan bir teratojenite göstermemiştir. Sadece, benzer dozlarda ve benzer koşullarda Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan ilave bir çalışmada, istatiksel olarak önemsiz insidansta (yaklaşık %6) kardiyovasküler anomaliler oluşmuştur. Bu anomaliler, koloni içindeki genetik değişimlerin spontan ifadesine bağlı görünmektedir. Sıçanlarda yapılan iki çalışmada, insanlarda kullanılan günlük klinik dozun üst limitinin (500 mg BID) 70 katı doz uygulanmasını takiben değişken insidansta (%3'den %30'a) konjenital damak yarığı görülmüştür; günlük klinik dozun 35 katı uygulandığında bu anomalinin görülmemesi, maternal ve fetal toksisite olduğunu, ama teratojenite olmadığını ifade eder.

Klaritromisin günlük insan dozunun (500 mg BID) üst limitinin yaklaşık 10 katı uygulandığında, gebeliğin 20'inci gününden itibaren maymunlarda embriyonik kayıba (düşüğe) sebep olmuştur. Bu etki, ilacın çok çok yüksek dozlardaki maternal toksisitesine bağlanmıştır. Maksimum günlük dozun yaklaşık 2.5-5 katı uygulanan gebe maymunlardaki ek bir çalışmada, fetusa herhangi bir zarar gelmemiştir.

1000 mg/kg/gün (maksimum insan günlük klinik dozunun yaklaşık 70 katı) dozunun uygunlandığı farelerdeki dominant letal test, mutajenik aktivite açısından açıkça negatiftir ve 80 gün boyunca günde kg başına 500 mg'a kadar doz (maksimum günlük insan klinik dozunun

yaklaşık 35 katı) uygulanan sıçanlardaki segment 1 çalışmasında, klaritromisinin bu çok yüksek dozlarına böylesine uzun süre maruz kalmaktan dolayı erkek fertilitesinde fonksiyonel bir bozukluğa rastlanmadı.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Hidroksipropil metilselüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Talk
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit (E171)
Propilen glikol
Hidroksipropil selüloz
Polisorbat 80
FD&C Yellow No.5 (E102)
Demir oksit sarısı (E172)
FD&C Blue No. 2 (E132)
Sodyum sakarin
Vanilin

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut değil.

6.3. Raf Ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her bir tablette 500 mg klaritromisin içerir. 7, 14 ve 20 adet değiştirilmiş salımlı tableti içeren, PVC/PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

202/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2003
Ruhsat yenileme tarihi: 02.10.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

25.07.2018