KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMER 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Klaritromisin 500 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Kroskarmeloz sodyum 68 mg
Kinolin sarısı 0,0525 mg

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Oval şeklinde, açık sarı renkli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar
Antibakteriyel ilaçların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.
KLAMER Film Kaplı Tablet, yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda, duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Endikasyonları:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (örn. sinüzit, farenjit/tonsilit)
- Alt solunum yolu enfeksiyonları (örn. Akut ve kronik bronşit ve pnömoni)

KLAMER Film Kaplı Tablet, toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarında başlangıç tedavisi için uygundur. Mikrobiyoloji kısmında listelendiği gibi yaygın ve atipik solunum patojenlerine karşı in vitro olarak aktif olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

- Hafif ve orta şiddette cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (örn. folikülit, selülit, erizipel) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

- CD4 lenfosit sayıları 100/mm3'e eşit veya daha az olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, yaygın *Mycobacterium avium* kompleksi enfeksiyonu profilaksisi.

- Omeprazol veya lansoprazolden etkilenen asit süpresyonu varlığında duodenal ülseri olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonu (Bkz. Bölüm 4.2).

Klaritromisin genellikle aşağıdaki organizmalara karşı *in vitro* olarak aktiftir:

Gram-pozitif bakteriler: *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı); *Streptococcus pyogenes* (Grup A 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; Helicobacter pylori; Campylobacter jejuni.*

Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae; Ureaplasma urealyticum.*

Diğer Organizmalar: Chlamydia trachomatis; Mycobacterium avium; Mycobacterium leprae.

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

Klaritromisin, çeşitli bakteri suşlarına karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir. Organizmalar arasında *Haemophilus influenzae; Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes; Streptococcus agalactiae; Moraxella (Branhamella) catarrhalis; Neisseria gonorrhoeae; H. pylori* ve *Campylobacter spp*. bulunur.

Klaritromisinin H. pylori'ye karşı aktivitesi, nötr pH'da asit pH'dan daha fazladır.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli
Pozoloji:
<u>Solunum yolu/cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar:</u>
Erişkinler: Normal doz günde iki kez 250 mg'dır, ancak şiddetli enfeksiyonlarda günde iki kez 500 mg'ye yükseltilebilir. Normal tedavi süresi 6 ila 14 gündür.

Çocuklar: 12 yaş ve üzeri çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi uygulanır. KLAMER Film Kaplı Tablet 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez. 6 ay ila 12 yaş arasındaki çocuklarda klaritromisin pediatrik süspansiyonu kullanılarak klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, 12 yaşın altındaki çocuklarda klaritromisin pediatrik süspansiyon formları kullanılmalıdır.

Yiyecekler biyoyararlanım derecesini etkilemediğinden, yemekten bağımsız bir şekilde klaritromisin kullanılabilir.

<u>Duodenal ülseri olan hastalarda H.pylori eradikasyonu:</u>
Normal tedavi süresi 6 ila 14 gündür. H.pylori eradikasyonu için şu doz rejimleri önerilmektedir:

Üçlü tedavi rejimi: Günde iki kez klaritromisin 500 mg ve günde iki kez 30 mg lansoprazol, günde iki kez 1000 mg amoksisilin ile verilmelidir.

Üçlü tedavi rejimi: Günde iki kez klaritromisin 500 mg ve günde iki kez 30 mg lansoprazol, günde iki kez 400 mg metronidazol ile verilmelidir.

Üçlü tedavi rejimi: Günde iki kez klaritromisin 500 mg ve günde bir kez 40 mg omeprazol, günde iki kez 1000 mg amoksisilin veya günde iki kez 400 mg metronidazol ile verilmelidir.

Üçlü tedavi rejimi: Günde iki kez klaritromisin 500 mg, günde iki kez 1000 mg amoksisilin ve günde bir kez 20 mg omeprazol ile verilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan böbrek yetmezliği hastalarında, klaritromisin dozu yarı yarıya azaltılmalıdır; yani günde bir kez 250 mg veya daha şiddetli enfeksiyonlarda günde iki kez 250 mg şeklinde uygulanmalıdır. Bu hastalarda tedavi 14 günden fazla uzatılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: KLAMER 500 mg Film Kaplı Tablet 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. 6 ay ila 12 yaş arasındaki çocuklarda klaritromisin pediatrik süspansiyonu kullanılarak klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle 12 yaşın altındaki çocuklarda klaritromisin pediatrik süspansiyon formları kullanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon: Tedavi erişkinlerde olduğu gibi uygulanır.

4.3. Kontrendikasyonlar
KLAMER Film Kaplı Tablet, makrolid antibiyotiklere ya da içindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

Klaritromisinin astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid, ivabradin ve terfenadin ile beraber kullanılması torsades de pointes, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon dahil kardiyak aritmiler ve QT uzamasına yol açabileceğinden kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Klaritromisinin ergot alkaloidleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin) ile beraber kullanılması ergot toksisitesine neden olabileceğinden kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
Klaritromisinin oral midazolam ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisinin lomitapid ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Klaritromisinin tikagrelor ivabradin ya da ranolazin ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

Klaritromisin elektrolit bozuklukları (QT aralık uzaması riskinden ötürü hipokalemi veya hipomagnezemi) olan hastalara 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 eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hamilelik sırasında kullanımı:

Klaritromisin, özellikle gebeliğin ilk üç ayında olmak üzere, dikkatli bir yarar ve 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. Ayrıca orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Klaritromisin kullanımı ile, sarılıkla veya sarılık olmaksızın, artmış karaciğer enzimleri ve hepatosellüler ve/veya kolestatik hepatit dahil olmak üzere 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 kullanmış 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. Mikrobiyolojik test yapılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Peristaltizmi baskılayan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

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, birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

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). Ventriküler aritmi (torsades de pointes dahil) ve QT uzaması riskinin artmasından ötürü, astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid, ivabradin ve terfenadin kullanan hastalar; hipomagnezemi veya hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları olan hastalar ve QT uzaması veya ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda klaritromisin kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riskinde artış potansiyeli nedeniyle hidroksiklorokin veya klorokin alan bir hastaya klaritromisin reçetelemeden önce faydalar ve riskler dengesi dikkatle 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;
- QT uzaması ile ilişkili diğer ilaçları kullanan 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 her ikisi de 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* kaynaklı enfeksiyonlar, akne vulgaris ve erizipel gibi bazı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarda ve penisilin tedavisinin kullanılamadığı durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

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

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

HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri (statinler): Klaritromisinin lovastatin veya simvastatin ile eşzamanlı 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 statinlerle eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin ruhsatlı en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5).

Oral hipoglisemik ajanlar / insülin:
Klaritromisinin ve oral hipoglisemik ajanların (sülfonilüreler gibi) ve/veya insülinin eşzamanlı kullanımı belirgin hipoglisemiye neden olabilir. Glikoz düzeyinin dikkatli izlenmesi önerilir.

Oral antikoagülanlar**:**
Klaritromisin ile varfarin birlikte uygulandığında ciddi hemoraji ile Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve protrombin zamanında önemli artış riski vardır. (Bkz. Bölüm 4.5). Hastalar eşzamanlı olarak klaritromisin ve antikoagülan kullanırken INR ve protrombin zamanı sık izlenmelidir.

Klaritromisin, dabigatran, rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban gibi doğrudan etkili oral

antikoagülanlar ile birlikte uygulandığı durumlarda, özellikle kanama riski yüksek 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 süperenfeksiyon meydana gelirse, uygun tedaviye başlanmalıdır.

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

Yardımcı Maddeler:
Sodyum: Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".
Azo boyar madde: Bu ürün bir azo boyar madde olan kinolin sarısı (Aluminyum Lake E104) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

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, yükselmiş sisaprid seviyeleri görülmüştür. Bu, QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil olmak üzere kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda benzer etkiler görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

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). 14 gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin kandaki seviyesinin 2/3 kat artması ve tespit edilebilir hiçbir klinik etkiye sebep olmayan QT aralık uzaması ile sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergot alkaloidleri:
Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve ergot alkaloidlerinin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Oral midazolam:
Midazolam, Klaritromisin tabletleri (günde iki kez 500 mg olmak üzere) ile birlikte uygulandığında, midazolamın oral uygulamasından sonra midazolamın EAA değeri 7 kat artmıştır. Oral Midazolam ve klaritromisinin birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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 rabdomiyoliz dahil miyopati riskini arttırması nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Bu statinler ile eşzamanlı olarak klaritromisin alan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Klaritromisin ile tedavi kaçınılamaz ise, tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile tedaviye ara verilmelidir.

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

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar
CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort Bitkisi [Hypericum perforatum (sarı kantaron)]) 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. uygulanan CYP3A4 indükleyicisi ürün bilgisi). Rifabutin ve klaritromisinin eş zamanlı 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-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 klaritromisinin alternatifleri düşünülmelidir.

Flukonazol:
21 sağlıklı gönüllüye günde 200 mg flukonazol ve günde iki kere klaritromisin 500 mg'ın birlikte uygulandığında, klaritromisin ortalama kararlı durum C_{min} ve EAA artmış sırasıyla

%33 ve %18 olarak elde edilmiştir. 14-OH-klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, flukonazol ile birlikte uygulanımından önemli derecede etkilenmez. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir:
8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandıkları farmakokinetik bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyon ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile klaritromisin C_{maks}'ı %31, C_{min}'i %182 ve EAA %77 artmıştır. 14-OH-klaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş tedavi penceresi nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30 - 60 mL/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CL_{CR}<30 mL/dak. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. Günde 1g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

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 İlaçlar 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 artışlarla ilişkili olabilir.

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

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

Belirgin olarak transaminaz artışı potansiyeli nedeniyle klaritromisinin lomitapid ile birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A izozimi tarafından metabolize edildiği

bilinmektedir veya düşünülmektedir (ancak bu liste kapsamlı değildir): Alprazolam, karbamazepin, silostazol, siklosporin, disopiramid, ibrutinib, metadon, metilprednizolon, midazolam (intravenöz), oral omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipik antipsikotikler (örn. ketiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam ve vinblastin.

Sitokrom P450 sistemi içindeki diğer izoenzimler yoluyla benzer mekanizmalarla etkileşen ilaçlar arasında fenitoin, teofilin ve valproat bulunur.

Kortikosteroidler
Kortikosteroidlerde sistemik maruziyetin artması potansiyeli nedeniyle, klaritromisinin esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilen sistemik ve inhale kortikosteroidlerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Eş zamanlı kullanım meydana gelirse hastalar, sistemik kortikosteroidnin istenmeyen etkileri açısından yakından izlenmelidir.

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

Klaritromisin disopiramid ile birlikte kullanımında hipoglisemi ortaya çıkmasına ilişkin pazarlama sonrası bildirimler mevcuttur. Bu nedenle, klaritromisinin 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. Glikoz düzeyinin dikkatli izlenmesi önerilir.

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

Omeprazol
Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (8 saatte bir 500 mg) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir (C_{maks}, EAA0-24 ve t1/2 sırası ile %30, %89 ve %34). 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 ve edoksaban, 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 herbiri, en azından kısmi olarak, CYP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir.
Klaritromisinin sildenafil, tadalafil veya vardenafil ile birlikte verilmesi artmış fosfodiesteraz inhibitor 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 uygulamadan sonra ise 7 kat artmıştır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Midazolamın presistemik eliminasyonunun söz konusu olduğu oromukozal yol ile uygulanmasında oral uygulamada çok intravenöz uygulamadaki etkileşim ortaya çıkacaktır. 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 bir etkileşim söz konusu değildir.

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

Diğer İlaç Etkileşimleri

Kolşisin
Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarıya-akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein'in (Pgp) bir substratıdır. Klaritromisin ve diğer makrolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolşisin birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibisyonu, kolşisine maruziyette artışa öncülük edebilir (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 eş zamanlı kullanıldığında serum düzeylerinin saptanması önerilir. Serum düzeylerinin artışı bildirilmiştir.

Transaminazlarda belirgin artış potansiyeli nedeniyle klaritromisinin lomitapid ile birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hidroksiklorokin ve Klorokin
Gözlemsel veriler, romatoid artritli hastalarda azitromisinin hidroksiklorokin ile birlikte uygulanmasının, kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hidroksiklorokin veya klorokin ile kombinasyon halinde kullanıldığında diğer makrolidlerle benzer risk potansiyeli nedeniyle, hidroksiklorokin veya klorokin alan herhangi bir hastaya klaritromisin reçete etmeden önce fayda ve risk dengesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Klaritromisin, kardiyak aritmi ve ciddi kardiyovasküler advers olaylara yol açma potansiyeli nedeniyle QT aralığını uzattığı bilinen bu ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Çift-yönlü İlaç Etkileşimleri

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

Kalsiyum Kanal Blokörleri
Hipotansiyon riskinden dolayı, klaritromisin ve CYP3A4 ile metabolize olan kalsiyum kanal blokörlerinin (örn. verapamil, amlodipin, diltiazem) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Etkileşimden dolayı klaritromisin ve kalsiyum kanal blokörlerinin 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 maksimum konsantrasyonu (C_{max}) 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. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmaları:
Özel popülasyonlara dair ilave bilgi için Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Herhangi bir veri bulunmamaktadır. İshal, kusma veya ara kanama meydana gelen oral kontraseptif kullanan hastalar, kontraseptif başarısızlık olasılığına karşı uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi:
Klaritromisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm

5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Klaritromisinin gebelik sırasında kullanımının güvenliliği saptanmamıştır. Hayvan çalışmaları ve insanlardaki deneyimlerin değişken sonuçlarına dayanarak embriyofetal gelişim üzerine olumsuz etki olasılığı gözardı edilemez. Birinci ve ikinci trimesterde klaritromisine maruziyeti değerlendiren bazı gözlemsel çalışmalara göre antibiyotik kullanmayan veya başka bir antibiyotik kullananlara göre düşük yapma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Majör konjenital malformasyon riskine ilişkin mevcut çalışmalar hamilelik sırasında klaritromisinin de dahil olduğu makrolitlerin kullanımına dair çelişkili sonuçlar sunar. Bu nedenle, KLAMER film kaplı tabletin dikkatli biçimde yarar risk değerlendirmesi yapılmadan kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi:
Klaritromisinin emzirilen bebeklerdeki güvenilirliği saptanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne küçük miktarlarda geçer. Yalnızca anne sütüyle beslenen yenidoğana, anne ağırlığına göre ayarlanmış klaritromisin dozunun yaklaşık %1,7'sini geçeceği tahmin edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Sıçanlarda yürütülen fertilite ve üreme çalışmaları hiçbir zararlı etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

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

4.8. İstenmeyen Etkiler
a) Güvenlilik profili özeti
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 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 tablolu özeti
Aşağıdaki tablo, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiş advers reaksiyonları göstermektedir.
Klaritromisin ile en azından ilişkisi olası bulunan reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥ 1/100 ile <1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000 ile <1/100) ve bilinmeyen (pazarlama sonrası deneyime ilişkin advers reaksiyonlar; mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar şiddet değerlendirmesine göre azalan ciddiyete 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			Selülit[1], Kandidiyazis, gastroenterit[2], vajinal enfeksiyon[3]	Psödomembranöz kolit, erizipel
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni, nötropeni[4], trombositemi[3], eozinofili[4]	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları[5]			Anafilaktoid reaksiyon[1,] hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete, sinirlilik[3]	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani
Sinir sistemi hastalıkları		Disguzi, baş ağrısı	Bilinç kaybı[1], diskinezi[1] baş dönmesi, somnolans[5], tremor	Konvülsiyon, aguzi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırlık
Kardiyak hastalıklar			Kardiak arrest[1], atriyal fibrilasyon[1], elektrokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistol[1], palpitasyonlar	Torsade de pointes, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon

Vasküler hastalıklar		Vazodilatasyon[1]		Hemoraji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Astım[1], epistaksis[2], pulmoner emboli[1]	
Gastrointestina hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Özofajit[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 derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Bülloz dermatit[1], pruritus, ürtiker, makulopapular döküntü[3]	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (örn.akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP))

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas spazmları[3], kas-iskelet sertliği[1], miyalji[2]	2,6 Rabdomiyoliz, miyopati
Böbrek ve idrar hastalıkları			Kan kreatinin artışı[1], kanda üre artışı[1]	Renal yetmezlik, interstisyal nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi flebiti[1]	Enjeksiyon yerinde ağrı[1], enjeksiyon yerinde enflamasyon[1]	Halsizlik[4], pireksi[3], asteni, göğüs ağrısı[4], titreme[4], yorgunluk[4]	
Araştırmalar			Anormal albümin globulin oranı anormali[1], kanda alkalin fosfataz artışı[4], kanda laktat dehidrogenaz artışı[4]	Uluslararası normalleştirilmiş oranı 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 enflamasyon klaritromisinin 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 popülasyonlar

Klinik çalışmalar 6 ay - 12 yaş aralığındaki 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 yüksek doz klaritromisin ile tedavi edilen AIDS hastaları veya bağışıklık sistemi bozuk diğer hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla ilişkili advers etkileri birlikte seyreden, HIV hastalığının veya diğer hastalıkların altta yatan belirtilerinden ayırt etmek genellikle zordur.

1000 mg ve 2000 mg klaritromisin toplam günlük dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından en sık bildirilen advers reaksiyonlar: bulantı, kusma, tat değişiklikleri, karın ağrısı, diyare, döküntü, gaz, baş ağrısı, konstipasyon, duyma bozukluğu, SGOT (Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz) ve SGPT (Serum Glutamik Piruvik Transaminaz) yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomnia 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 anormal 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 ciddi biçimde anormal olarak 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.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>

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

Aşırı miktarlarda klaritromisin alımının gastrointestinal (mide – barsak) semptomları vermesi

beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 gram klaritromisin almış mental durumda değişmeler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi görülmüştür.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

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

Etki mekanizması

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

Klaritromisinin 14-hidroksi 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 olarak, 14-hidroksi metaboliti Haemophilus influenza'ya karşı ana bileşiğe göre 2 kat daha etkilidir.

Klaritromisin genellikle aşağıdaki organizmalara karşı *in vitro* 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; Mycobacterium kansasii; Mycobacterium chelonae; Mycobacterium fortuitum; Mycobacterium intracellularis.*

Anaeroblar: Makrolide duyarlı *Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens*; Peptococcus türleri; Peptostreptococcus türleri; *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, H. Pylori ve Campylobacter spp.*

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

Duyarlılık aralıkları (MIC, mg/L)		
Mikroorganizma	Duyarlı (≤)	Dirençli (>)
Staphylococcus spp.	1 mg/L	2 mg/L
Streptococcus A,B,C Ve G	0,25 mg/L	0,5 mg/L
Streptococcus pneumonia	0,5 mg/L	0,5 mg/L
Viridans grubu streptococcus	YK (yetersiz kanıt)	YK (yetersiz kanıt)
Haemophilus spp.	1 mg/L	32 mg/L
Moraxella catarrhalis	0,25 mg/L	0,5 mg/L
Helicobacter pylori	0,25 mg/L	0,5 mg/L

1 Duyarlılık aralıkları, vahşi tip ile duyarlılığı azalmış izolatları ayrıştıran 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
H. pylori, hastaların sırasıyla yaklaşık %95 ve %80'inin madde ile enfekte olduğu duodenal ülser ve mide ülseri dahil asit peptik hastalığı ile ilişkilidir. *H. pylori*, bu tür hastalarda gastrit ve ülser nüksünün gelişmesinde önemli bir katkı faktörü olarak da rol oynar.

Klaritromisin, diğer tedavi rejimlerinde az sayıda hastada kullanılmıştır. Olası kinetik etkileşimler tam olarak araştırılmamıştır. Bu rejimler şunları içerir: klaritromisin ile birlikte tinidazol ve omeprazol; klaritromisin ile birlikte tetrasiklin, bizmut subsalisilat ve ranitidin; klaritromisin ile birlikte tek başına ranitidin.

Çeşitli farklı *H. pylori* eradikasyon rejimlerini kullanan klinik çalışmalar, *H. Pylori* eradikasyonunun ülser tekrarını önlediğini göstermiştir.

Genel Özellikler

Emilim
Klaritromisin, klaritromisin tabletlerinin oral uygulamasından sonra gastrointestinal sistemden hızla ve iyi emilir. Mikrobiyolojik olarak aktif metabolit 14-hidroksiklaritromisin, ilk geçiş metabolizması ile oluşturulur. Yiyecekler, klaritromisin tabletlerinin biyoyararlanım derecesini etkilemediğinden, öğünlerden bağımsız olarak klaritromisin kullanılabilir.
Yiyecekler, klaritromisin emiliminin başlamasını ve 14-hidroksimetabolit oluşumunu biraz geciktirir.

Dağılım
Klaritromisin 500 mg günde üç kez verildiğinde, günde iki kez 500 mg doza göre klaritromisin plazma konsantrasyonları artar. Klaritromisin, dolaşımdaki ilaç seviyelerinden birkaç kat daha

yüksek doku konsantrasyonları sağlar. Hem bademcik hem de akciğer dokusunda artmış seviyeler bulunmuştur. Klaritromisin terapötik seviyelerde plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır.

Klaritromisin ayrıca mide mukusuna nüfuz eder. Klaritromisin, omeprazol ile birlikte uygulandığında, mide mukus ve mide dokusundaki klaritromisin seviyeleri, klaritromisin tek başına uygulandığında olduğundan daha yüksektir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon
Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon ve Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum
Klaritromisinin farmakokinetiği, doğrusal değildir; ancak kararlı duruma dozlamadan sonraki 2 gün içinde ulaşılır. 250 mg günde iki kez değişmemiş ilacın %15-20'si idrarla atılır. Günde iki kez 500 mg dozlama ile idrar atılımı daha fazladır (yaklaşık %36). 14-hidroksiklaritromisin majör üriner metabolittir ve dozun %10-15'ini oluşturur. Dozun geri kalanının çoğu öncelikle safra yoluyla olmak üzere feçesle atılır. Ana ilacın %5-10'u feçesten atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekrarlayan doz çalışmalarında klaritromisin toksisitesi tedavi dozu ve süresi ile ilgili olmuştur. Tüm türlerde primer hedef organ karaciğer olup köpek ve maymunlarda hepatik lezyonlar 14 gün sonra gözlenmiştir. Bu toksisite ile ilişkili sistemik maruziyet düzeyleri bilinmemektedir fakat toksik mg/kg dozlar hasta tedavisi için önerilen dozlardan daha yüksek olmuştur.
İn vitro ve *in vivo* testlerde klaritromisinin mutajenik potansiyeline ilişkin kanıt gözlenmemiştir.

Fertilite, Üreme ve Teratojenite:
Sıçanlarda 500 mg/kg/gün'e kadar (açık böbrek toksisitesi ile ilişkili en yüksek doz) oral dozlarda gerçekleştirilen çalışmalar, erkek fertilitesi üzerinde klaritromisine bağlı advers etkilere dair hiçbir kanıt göstermemiştir. Bu doz, 60 kg'lık bir birey için mg/m^2 bazında, maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 5 katı olan insan eşdeğer dozuna karşılık gelir. Dişi sıçanlarda yapılan doğurganlık ve üreme çalışmaları, günlük 150 mg/kg/gün dozunun (test edilen en yüksek doz), östrus döngüsü, doğurganlık, yavruların sayısı ve canlılığı ve doğum üzerinde hiçbir olumsuz etkiye neden olmadığını göstermiştir. Sıçanlar (Wistar ve Sprague-Dawley), tavşanlar (Yeni Zelanda Beyazı) ve sinomolgous maymunları, mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun 1.5, 2.4 ve 1.5 katına kadar test edilen en yüksek dozlarda klaritromisinden herhangi bir teratojenisite göstermemiştir.

Bununla birlikte, Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan benzer bir çalışma, genetik değişikliklerin spontan ekspresyonuna bağlı gibi görünen düşük (%6) kardiyovasküler anormali insidansı göstermiştir. Farelerde yapılan iki çalışmada 60 kg'lık birey için maksimum önerilen insan dozunun 5 katına yakın kullanımda değişken insidansta (%3'den %30'a) damak yarığı ve maymunlarda embriyonik kayıp görülmüştür; fakat bu dozlar anneler için açık biçimde toksik olan dozlardadır.
Hasta tedavisi için önerilen dozlarda olabileceği düşünülen başka bir toksikolojik bulgu bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin Listesi
Kroskarmeloz sodyum
Mikrokristalin Selüloz pH 102
Kolloidal silika
Povidon K-30
Magnezyum stearat
Talk
Sheffcoat sarı (İçeriği: hidroksipropilmetil selüloz, titanyum dioksit, polietilen glikol, kinolin sarı alüminyum lake, sarı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak, çocukların erişemeyecekleri yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Alüminyum blister ambalajda ve bir kutuda 14 tablet olmak üzere satışa sunulmuştur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. Ve TİC. A.Ş.
Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

218/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 06.02.2009
Ruhsat yenileme tarihi:15.04.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

…/…/…