Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/18/klamer-125-mg-70-ml-suspansiyon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J01FA09

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLAMER 125 mg/5 mL oral süspansiyon hazırlamak için granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 5 mL süspansiyon 125 mg klaritromisine eşdeğer 286,1 mg klaritromisin kaplı granül içerir.

Yardımcı maddeler:
Şeker (sükroz) 2400 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için granül
Beyazdan krem rengine kadar değişen renklikte ince granüller
İlacın sulandırıldıktan sonraki görünüşü beyazdan kreme değişen renkte homojen akışkan süspansiyon şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

KLAMER 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda endikedir.
KLAMER aşağıdaki durumlarda, duyarlı organizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Bakteriyel farenjit
- Akut Otitis media
- Akut bakteriyel sinüzit
- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi
- Hafif ila orta dereceli toplum kökenli pnömoni
- Folikülit, selülit ve erizipel gibi hafif ila orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji:

12 yaşından küçük pediyatrik hastalar

6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda yürütülen klinik çalışmalar klaritromisin pediyatrik süspansiyon ile yapılmıştır. Bu nedenle 12 yaşından küçük çocuklar klaritromisin pediyatrik süspansiyon (oral süspansiyon için granül) kullanmalıdır.

Önerilen dozlar ve dozaj rejimi:

Normal tedavi süresi, ilgili patojene ve durumun ciddiyetine bağlı olarak 5 ila 10 gündür. Çocuklarda önerilen günlük KLAMER 125 mg/5 mL Oral Süspansiyon dozu aşağıdaki tabloda verilmiştir ve maksimum doz günde iki kez 500 mg'a kadar günde iki kez yaklaşık 7,5 mg/kg doz rejimine dayanmaktadır.

ÇOCUKLARDA KLAMER SÜSPANSİYON (*125 mg/5 mL*) DOZ TAYİNİ

Vücut Ağırlığına Göre

SIRINGA DOZ TABLOSU

Vücut Ağırlığı*	Yaklaşık Yaş	Günde 2 kez uygulanan standart şırınga dozu	Doz
8-11 kg	1-2	2,5 mL	62,5 mg
12-19 kg	3-6	5 mL	125 mg
20-29 kg	7-9	7,5 mL	187,5 mg
30-40 kg	10-12	10 mL	250 mg

*< 8 kg çocuklarda kg bazında dozlama yapılmalıdır: günde iki kez 0,3 mL/kg (günde iki kez yaklaşık 7,5 mg/kg).

KAŞIK DOZ TABLOSU

Vücut Ağırlığı*	Yaklaşık Yaş	Günde 2 kez uygulanan standart kaşık dozu	Doz
8-11 kg	1-2	½ kaşık	62,5 mg
12-19 kg	3-6	1 kaşık	125 mg
20-29 kg	7-9	1+ ½ kaşık	187,5 mg
30-40 kg	10-12	2 kaşık	250 mg

*< 8 kg çocuklarda kg bazında dozlama yapılmalıdır: günde iki kez 0,3 mL /kg (günde iki kez yaklaşık 7,5 mg/kg.).

Böbrek yetmezliği
Kreatinin klirensi 30 mL /dk/1,73 m^2'dan az olan çocuklarda klaritromisin dozu yarı yarıya azaltılarak günde 7,5 mg/kg'a düşürülmelidir.
Bu hastalarda doza 14 günden fazla devam edilmemelidir.

Uygulama şekli
Yiyecekler biyoyararlanım derecesini etkilemediğinden, yemeklere bakılmaksızın klaritromisin verilebilir.
KLAMER, yukarıdaki tabloda önerildiği gibi günde iki kez uygulanmalıdır. Dozlar 12 saatlik aralıklarla verilmelidir.

Süspansiyonun Hazırlanması
1. Açmadan önce şişeyi iki-üç kez sallayınız.
2. Şişe üzerindeki işaretli çizginin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve şişeyi iyice çalkalayınız. Daha sonra şişe üzerinde işaretli çizgiye gelecek kadar (kalan 1/3) daha su ekleyerek şişeyi yeniden çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).

İlacınız şimdi kullanıma hazırdır. Aşağıda belirtilen şekilde kullanınız. Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Hazırlanmış süspansiyondaki klaritromisin konsantrasyonu 5 mL'de 125 mg'dır.

İlacın alınması:
İlacı kaşık veya şırınga ile çocuğunuza verebilirsiniz.

1. İlacı çocuğunuza kaşık ile verecekseniz doktorunuzun önerdiği şekilde kaşık tablosunu esas alınız.
2. İlacı çocuğunuza şırınga ile verecekseniz aşağıdaki talimatlara uyunuz.
a. Şişeyi açınız.
b. Hekim tarafından belirtilen dozu şırıngaya çekiniz.

Örneğin, 5 kg ağırlığındaki bir çocuk için bir defalık doza karşılık gelen miktar 1,5 mL olduğu için şırıngaya çekilmesi gereken miktar 1,5 mL'dir. Günde iki kez 1,5 mL verilmelidir.

c. Şırıngayı şişeden geri çekiniz ve ilacı çocuğunuzun ağzına doğrudan şırınga ile veya şırıngaya çektiğiniz ilacı kaşığa aktararak verebilirsiniz.
d. Şişenin ağzını kendi kapağı ile kapatınız. Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.
e. İlacın alımından sonra bir miktar sıvı verebilirsiniz.
f. Sulandırılan ilaç oda sıcaklığında (25ºC'nin altında) 14 gün saklanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği/Karaciğer yetmezliği:
Kreatinin klirensi 30 mL /dak'dan az olan çocuklarda klaritromisin dozu yarıya düşürülmelidir. Örneğin günde bir defa 250 mg'a kadar veya daha şiddetli vakalarda günde 2 defa 250 mg. Bu hastalarda tedavi süresi 14 günü geçmemelidir. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatle uygulanmalıdır.
Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında, beraberinde karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın, dozun azaltılması veya doz aralarının uzatılması uygun olabilir.

Pediyatrik popülasyon:
6 ay - 12 yaş arasındaki çocuklarda yürütülen klinik çalışmalar klaritromisin pediyatrik süspansiyon ile yapılmıştır. Bu nedenle 12 yaşından küçük çocuklar klaritromisin pediyatrik süspansiyon (oral süspansiyon için granül) kullanmalıdır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar
KLAMER Oral Süspansiyon, diğer makrolid antibiyotiklere ya da bölüm 6.1 de listelenen herhangi bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klaritromisinin ergot alkaloidleri (ergotamin veya dihidroergotamin gibi) ile beraber kullanılması ergot toksisitesine neden olabileceğinden kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Klaritromisinin oral midazolam ile beraber kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

Tikagrelor veya ranolazin ile beraber kullanılması kontrendikedir.
Klaritromisinin lomitapid ile beraber kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

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 (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinde olduğu gibi, kolşisin alan hastalarda klaritromisin kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Elektrolit bozuklukları (hipokalemi veya hipomagnezemi, QT aralığının uzaması riskinden dolayı) olan hastalara klaritromisin verilmemelidir.
Böbrek bozukluğu ile birlikte şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda klaritromisin kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hamile kadınlara, özellikle hamileliğin ilk üç ayında, hekim tarafından yararları riske karşı dikkatli bir şekilde tartılmadan klaritromisin reçete edilmemelidir (bkz. bölüm 4.6)..

Klaritromisin esas olarak karaciğer tarafından atılır. Bu nedenle, bu antibiyotiği karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara uygularken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanırken de dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Klaritromisin ile, artan karaciğer enzimleri ve hepatoselüler ve/veya kolestatik hepatit, sarılık ile birlikte veya sarılık olmaksızın, dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddetli olabilir ve genellikle geri dönüşümlüdür.
Ölümcül karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bazı hastalarda önceden var olan karaciğer hastalığı olabilir veya başka hepatotoksik tıbbi ürünler kullanıyor olabilir. Hastalara, iştahsızlık, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı veya karında hassasiyet gibi karaciğer hastalığı belirtileri ve semptomları gelişirse tedaviyi bırakmaları ve doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Makrolidler dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edene kadar değişebilir. Klaritromisin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile*-ilişkili diyare (CDAD) bildirilmiştir ve şiddeti hafif diyareden ölümcül kolite kadar değişebilir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi kolonun normal florasını değiştirir ve bu da *C. difficile'*nin aşırı büyümesine neden olabilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare ile başvuran tüm hastalarda CDAD düşünülmelidir. CDAD'nin antibakteriyel ajanların uygulanmasından iki ay sonra meydana geldiği rapor edildiğinden, dikkatli bir tıbbi öykü gereklidir. Bu nedenle, endikasyon ne olursa olsun klaritromisin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Mikrobiyal testler yapılmalı ve yeterli tedavi başlatılmalıdır. Peristaltizmi inhibe eden tıbbi ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Klaritromisin ve kolşisinin birlikte kullanımıyla, özellikle yaşlılarda, bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda meydana gelen kolşisin toksisitesine ilişkin pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır. Bu tür bazı hastalarda ölümler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Klaritromisin ile triazolam ve intravenöz veya mukozal midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin

eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Kardiyovasküler olaylar
Klaritromisin de dahil olmak üzere makrolidlerle tedavide, kardiyak aritmi ve torsades de pointes geliştirme riski oluşturan uzamış kardiyak repolarizasyon ve QT aralığı görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). QT uzaması ve ventriküler aritmi (torsades de pointes dahil) riskinin artması nedeniyle, klaritromisin kullanımı kontrendikedir: astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid ve terfenadin kullanan hastalarda; hipokalemisi olan hastalarda; ve QT uzaması veya ventriküler kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda (bkz. bölüm 4.3).

Ayrıca, klaritromisin aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, iletim bozuklukları veya klinik olarak anlamlı bradikardisi olan hastalar
- Kontrendike olanlar dışında QT uzaması ile ilişkili diğer tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak alan hastalar.

Makrolidlerle olumsuz kardiyovasküler sonuç riskini araştıran epidemiyolojik çalışmalar, değişken sonuçlar göstermiştir. Bazı gözlemsel çalışmalar, klaritromisin dahil olmak üzere makrolidlerle ilişkili nadir görülen kısa süreli aritmi, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler mortalite riskini tanımlamıştır. Klaritromisin reçete edilirken bu bulguların dikkate alınması tedavi yararları ile dengelenmelidir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda klaritromisin ile tedavinin sonuçlarının değerlendirildiği bir klinik çalışmada, klaritromisin almak üzere randomize edilmiş hastalarda, tedavibitiminden 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 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, her ikisi de makrolidlere direnç geliştirebilen *Staphylococcus aureus* ve Streptococcus pyogenes 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.

Anafilaksi, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (örn. Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP)), Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi şiddetli akut hipersensitivite reaksiyonları durumunda, hemen klaritromisin tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.
Klaritromisin, sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)
Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Klaritromisin diğer statinlerle birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin ve statin alan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Hastalar miyopati işaretleri ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Klaritromisinin statinler ile eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin kayıtlı olan en düşük dozunun reçete edilmesi önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı değerlendirilebilir (bkz. bölüm 4.5).

Oral Hipoglisemik Ajanlar/İnsülin
Klaritromisinin ve oral hipoglisemik ajanların (sülfonilüreler gibi) ve/veya insülinin eşzamanlı kullanımı, önemli ölçüde hipoglisemiye neden olabilir. Bu gibi durumlarda glikoz seviyesinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.5).

Oral Antikoagülanlar
Klaritromisin varfarin ile birlikte uygulandığında, ciddi bir hemoraji riski ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR), protrombin zamanında önemli artış riski vardır (bkz. bölüm 4.5). Hastalar eşzamanlı olarak klaritromisin ve antikoagülan kullanırken, INR ve protrombin zamanları sık sık kontrol edilmelidir.

Klaritromisin, dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban gibi doğrudan etkili oral antikoagülanlar ile birlikte uygulandığında, özellikle yüksek kanama riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).
Uzun süreli kullanım, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, artan sayıda duyarlı olmayan bakteri ve mantar ile kolonizasyona neden olabilir. Süperenfeksiyonlar meydana gelirse, uygun tedavi başlatılmalıdır.

Klaritromisin ve diğer makrolid tıbbi ürünler ile linkomisin ve klindamisin arasında çapraz direnç olasılığına da dikkat edilmelidir

KLAMER Oral Süspansiyon şeker (sükroz) ihtiva eder. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Astemizol, sisaprid, domperidon, pimozid, terfenadin:
Klaritromisin sisaprid ile birlikte uygulandığında, sisaprid seviyeleri yükselebilir. Bu durum QT aralığı genişlemesi ile ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin pimozid ile birlikte kullanıldığında da benzer etkiler ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.3).

Makrolidlerin, terfenadin metabolizmasını değiştirdiği ve terfenadin seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkilenme sonucu QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmiler gelişebilir (bkz. bölüm 4.3). On dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada klaritromisin ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin serum düzeyinde 2-3 kat artışlarla ve QT aralığında klinik açıdan saptanabilir bir etkiye yol açmayan uzamayla sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Lomitapid:
Klaritromisinin lomitapid ile birlikte uygulanması, transaminazların potansiyel olarak belirgin şekilde artması nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Ergot alkaloidleri:
Pazarlama sonrası raporlarda klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin eş zamanlı uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğuna işaret edilmektedir. Klaritromisin ve ergot alkaloidleri ile eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Oral Midazolam:
Midazolam, klaritromisin tablet (günde iki kez 500 mg) ile birlikte uygulandığında, midazolamın oral uygulamasından sonra EAA değeri 7 kat artmıştır. Oral midazolam ve klaritromisinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri (statinler):
Klaritromisinin lovastatin veya simvastatin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3), çünkü bu statinler büyük ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve klaritromisin ile eş zamanlı uygulanması, rabdomiyoliz dahil miyopati riskini artıran plazma konsantrasyonlarını artırır. Bu statinlerle birlikte klaritromisin alan hastalardan rabdomiyoliz raporları alınmıştır. Klaritromisin ile

bir tedaviden kaçınılamazsa, tedavi süresince lovastatin veya simvastatin ile tedaviye ara verilmelidir.

Statinlerle birlikte klaritromisin reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisinin statinlerle birlikte kullanılmasından kaçınılamadığı durumlarda, kayıtlı en düşük statin dozunun reçete edilmesi önerilir. CYP3A metabolizmasına bağlı olmayan bir statin (örn. fluvastatin) kullanımı düşünülebilir. Hastalar, miyopati belirti ve semptomları hakkında çok yakından takip edilmelidir.

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

CYP3A indükleyicisi ilaçlar (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort Bitkisi) klaritromisin metabolizmasını indükleyebilir. 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 metabolit 14-OH-klaritromisini 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.

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 flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonunda (Cmin) ve eğri altındaki alanda (EAA) sırası ile %33 ve %18 artış ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmemiştir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir:
8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandığı bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyonla sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanmasıyla klaritromisin Cmaks % 31, Cmin % 182 ve EAA % 77 artmıştır. 14-OHklaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş terapötik aralığı nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CLCR 30-60 mL /dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CLCR < 30 mL /dak. olan hastalarda doz % 75 azaltılmalıdır. Günde 1 g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile birlikte 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 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 artışlara neden 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 aritmiler riski nedeniyle kontrendikedir (bkz.bölüm 4.3 ve 4.4).

Klaritromisin kullanımı ayrıca ergot alkaloidleri, oral midazolam, başlıca CYP3A4 (örn. lovastatin ve simvastatin), kolşisin, tikagrelor ve ranolazin tarafından metabolize edilen HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile 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 izoenzimi tarafından metabolize edildiği bilinmekte veya bundan kuşkulanılmaktadır (ancak bu liste kapsamlı değildir):
Alprazolam, karbamazepin, silostazol, siklosporin, disopiramid, ibrunitib, metilprednizolon, midazolam (intravenöz), omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipik antipsikotikler (örn. ketiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimustriazolam ve

vinblastine.

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

Antiaritmikler:
Klaritromisin ile kinidin veya disopiramid ile birlikte kullanımıyla oluşan Torsades de Pointes bildiren pazarlama sonrası raporları vardır. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QT uzaması açısından elektrokardiyografi ile izlenmesi gereklidir. Klaritromisin tedavisi sırasında kinidin ve disopiramidin serum seviyeleri izlenmelidir.
Klaritromisin ve disopiramidin birlikte uygulanmasıyla birlikte pazarlama sonrası hipoglisemi raporları olmuştur.
Bu nedenle, klaritromisin ve disopiramidin birlikte uygulanması sırasında kan glukoz seviyeleri izlenmelidir.

Oral hipoglisemik ajanlar/Insulin:
Nateglinid ve repaglinid gibi bazı hipoglisemik tıbbi ürünlerle, CYP3A enziminin klaritromisin tarafından inhibisyonu söz konusu olabilir ve birlikte kullanıldığında hipoglisemiye neden olabilir. Glikozun dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAC'lar):
DOAC dabigatran, dışarıya akış taşıyıcı P-gp için bir substrattır. Rivaroxaban 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).

Omeprazol:
Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir), omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (Cmaks, EAA_{0-24} ve $t_{1/2}$ sırası ile % 30, % 89 ve % 34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

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 inhibitor maruziyetine yol açabilir. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile birlikte klaritromisin verildiği zaman bu ilaçların dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

Teofilin, Karbamazepin:
Klinik çalışmalar, teofilin ve karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması sonucunda, kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede ama istatistiki olarak anlamlı ($P \leq 0,05$) bir artış olduğunu göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Tolterodin:
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 dozunun azaltılması CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'yı zayıf metabolize eden toplulukta klaritromisin kullanımı, varlığında gerekli olabilir.

Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam):
Midazolam klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde, midazolamın EAA değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat artmıştır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Aktif maddenin pre-sistemik eliminasyonunu atlayabilen oromukozal yolla midazolamın aktif madde iletimi, oral uygulamadan ziyade intravenöz midazolamdan sonra gözlenene benzer bir etkileşimle sonuçlanacaktır. Aynı önlemler, triazolam ve alprazolam dahil olmak üzere CYP3A tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinler için de uygulanmalıdır. Eliminasyon için CYP3A'ya bağımlı olmayan benzodiazepinler (temazepam, nitrazepam, lorazepam) için klaritromisin ile klinik olarak önemli etkileşim söz konusu değildir.

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

Diğer İlaç Etkileşimleri
Hidroksiklorokin ve klorokin
Klaritromisin, QT aralığını uzattığı bilinen ve kardiyak aritmi indükleme potansiyeli olan ilaçları (örn. hidroksiklorokin ve klorokin) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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 tablet 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.

Cift-yönlü İlaç Etkileşimleri

Atazanavir:
Klaritromisin ve atazanavirin her ikisi de CYP3A'nın substrat ve inhibitörleridir ve çift yönlü ilaç etkileşimine yol açtığı yönünde kanıt mevcuttur. Klaritromisinin (500 mg/günde 2 kez) atazanavir (400 mg/günde 1 kez) ile birlikte verilmesi klaritromisine maruziyette 2 kat artışa ve 14-OH-klaritromisin maruziyetinde %70 azalmaya ve atazanavirin EAA değerinde %28 artışa yol açar. Klaritromisinin geniş terapötik penceresi nedeni ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda doz düşürülmesi gerekmez. Orta dereceli böbrek fonksiyonu olan hastalarda (kreatinin 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 birlikteverilmemelidir.

Kalsiyum kanal blokörleri:
Hipotansiyon riskinden dolayı klaritromisin ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen kalsiyum kanal blokörlerinin (örn. verapamil, amlodipin, diltiazem) birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunması önerilir. Etkileşime bağlı olarak klaritromisin ve kalsiyum kanal blokörlerinin plazma konsantrasyonları artabilir. Klaritromisin ve verapamil'i aynı anda alan hastalarda hipotansiyon, bradiaritmiler 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 (EAA) ve minimum konsantrasyonu (Cmin) tek başına sakuinavir alımına göre % 177 ve % 187 olarak saptanmıştır. Klaritromisin EAA ve Cmaks 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. yukarıdaki bölüm: "Ritonavir").
Oral kontraseptif alan hastalar, ishal, kusma veya ara kanama meydana gelirse kontraseptif başarısızlığı olasılığı olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik poülasyon:
Çocuklarda kullanımı ile ilgili herhangi bir özel uyarı bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Oral kontraseptif kullanan hastalar, ishal, kusma veya ani kanama meydana gelirse kontraseptif başarısızlık olasılığı olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi:
Klaritromisinin gebelikte kullanımının güvenliği belirlenmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve insanlarda deneyimlere dayanarak elde edilen değişken sonuçlara göre, embriyo-fetal

gelişim üzerinde olumsuz etki olasılığı göz ardı edilemez. Birinci ve ikinci trimesterde klaritromisine maruz kalmayı değerlendiren bazı gözlemsel çalışmalar, aynı dönemde antibiyotik kullanımına ve diğer antibiyotik kullanımına kıyasla düşük yapma riskinin arttığını bildirmiştir.
Hamilelik sırasında klaritromisin dahil makrolid kullanımı ile majör konjenital malfarmasyon riski üzerine mevcut epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir.

Bu nedenle, risklere karşı yararları dikkatlice tartılmadan hamilelik sırasında kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi:
Klaritromisin insan sütüne az miktarda geçer. Sadece anne sütüyle beslenen bir bebeğin, anne ağırlığına göre ayarlanmış klaritromisin dozunun yaklaşık %1.7'sini alacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle emzirilen bebekte mukoz membranlarda ishal ve mantar enfeksiyonu meydana gelebilir ve bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Duyarlılık olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Annenin tedavisinin yararı, bebek için potansiyel riske karşı tartılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Klaritromisinin insanlarda doğurganlık üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda, eldeki sınırlı veriler doğurganlık üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir.

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 oryantasyon bozukluğu ortaya çıkma potansiyeli, hastaların araç ya da makine kullanması öncesinde dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler
a) Güvenirlik profilinin 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 güvenirlik profili ile uyumludur (bkz. aşağıdaki bölüm b).

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

b) Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti
Aşağıdaki tablo, klinik çalışmalarda ve klaritromisin hızlı salimli tabletler, oral süspansiyon granülleri, enjeksiyonluk çözelti tozu, uzatılmış salimli tabletler ve modifiye salimli tabletlerle ilgili pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen 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 şiddete göre sunulmuştur.

Sistem Organ Sınıfı	**Çok yaygın (≥1/10)**	**Yaygın (≥ 1/100 ile <1/10)**	**Yaygın olmayan (≥1/1000 ile < 1/100)**	**Bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)***
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			Selülit[1],Kkandidiyazis,gastroenterit[2], enfeksiyon[3], vajinal enfeksiyon	Psödomembranöz kolit, erizipel
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni, nötropeni[4], trombositemi[3], eozinofili[4]	Agranulositoz, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktoid reaksiyon[1], hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Anoreksi, iştah azalması	
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomni	Anksiyete, sinirlilik[3],	Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu[5], depersonalizasyon, depresyon, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, anormal rüyalar, cinnet
Sinir sistemi hastalıkları		Disguzi, baş ağrısı,	Bilinç kaybı[1], diskinezi[1],baş dönmesi, uyku hali[5], tremor	Konvülziyon, aguzi, parosmi, anosmi, parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus	Sağırlık

Kardiyak hastalıklar			Kalp durması[1], atriyal fibrilasyon[1], elektrokardiyogramda uzamış QT, ekstrasistol[1], palpitasyonlar	Torsades de pointes, ventriküler taşikardi ventriküler fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Damar genişlemesi[1]		Hemoraji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Astım[1], burun kanaması[2], pulmoner emboli[1]	
Gastrointestinal hastalıklar		Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı	Yemek borusu iltihabı[1], gastroözofageal reflü hastalığı[2],gastrit, proktalji[2], stomatit, glossit, karın şişliği[4] konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans	Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Kolestazis[4], hepatit[4], alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gamma-glutamiltransferaz artışı[4]	Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü, hiperhidroz	Dermatit büllöz[1], pruritus, ürtiker, makulopapular döküntü[3]	Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) (örn.akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP)), Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas spazmları[3], kas-iskelet sertliği[1], kas ağrısı[2]	Rabdomiyoliz [2,6], miyopati
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Kan kreatinin artışı[1], kan üre artışı[1]	Renal yetmezlik, interstisyal nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi flebiti[1]	Enjeksiyon bölgesi ağrısı[1], enjeksiyon bölgesi iltihabı[1]	Kırgınlık[4], pireksi[3], asteni, göğüs ağrısı[4], titreme[4], yorgunluk[4]	
Araştırmalar			Albümin globulin oranı anormali[1], kan alkalin fosfataz artışı[4], kan laktat dehidrojenaz artışı[4]	Uluslararası normalleştirilmiş oranı artışı, protrombin zamanında uzama, anormal renkte idrar

[1]Yalnızca Enjeksiyon için Çözelti için Toz formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[2] Yalnızca Genişletilmiş Salımlı Tabletler formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[3] Yalnızca Oral Süspansiyon için Granül formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[4] Yalnızca Hızlı Salımlı Tablet formülasyonu için rapor edilen ADR'ler
[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 bölgesi flebiti, enjeksiyon bölgesi ağrısı ve enjeksiyon bölgesi iltihabı, klaritromisin intravenöz formülasyonuna özgüdür.

Rabdomiyoliz raporlarının bazılarında klaritromisin~~,~~ ; statinler, fibratlar, kolşisin veya allopurinol ile birlikte uygulanmıştır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Klaritromisin ve triazolamın birlikte kullanımıyla tıbbi ürün etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (CNS) etkileri (örn. somnolans ve konfüzyon) hakkında pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır. Hastanın çok yüksek CNS farmakolojik etkilerinin izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Çoğu anatomik (ileostomi veya kolostomi dahil) veya kısalmış GI geçiş süreleri olan fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda ortaya çıkan, dışkıda klaritromisin uzatılmış salımlı tabletlere ilişkin nadir raporlar olmuştur. Birkaç raporda, ishal bağlamında tablet kalıntıları meydana

gelmiştir. Dışkıda tablet kalıntısı olan ve durumlarında herhangi bir iyileşme olmayan hastaların farklı bir klaritromisin formülasyonuna (örn. süspansiyon) veya başka bir antibiyotiğe geçmeleri önerilir.

Özel popülasyon: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda advers reaksiyonlar (bkz. bölüm e)

d) Pediyatrik popülasyonlar
6 ay ila 12 yaş arasındaki çocuklarda klaritromisin pediyatrik süspansiyonu kullanılarak klinik deneyler yapılmıştır.
Bu nedenle 12 yaşın altındaki çocuklar klaritromisin pediyatrik süspansiyon kullanmalıdır.
Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, türü ve ciddiyetinin yetişkinlerdeki ile aynı olması beklenir.

e) Diğer özel popülasyonlar
Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar
Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisinin yüksek dozları ile tedavi edilen AIDS hastaları veya bağışıklık sistemi bozuk diğer hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla alakalı advers etkileri altta yatan HIV hastalığının veya seyir eden hastalığın 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, Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz (SGOT) ve Serum Glutamik Piruvat Transaminaz (SGPT) yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomni ve ağız kuruluğu bildirilmiştir. İnsidans açısından 1000 mg ve 2000 mg tedavisi arasında fark saptanmazken, günlük 4000mg klaritromisin tedavisinde insidans 3-4 kat artmıştır.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, belirtilen testin çok ötesinde ciddi anormal seviyenin (yani aşırı yüksek veya düşük limit) dışındaki değerler analiz edilerek laboratuvar değerleri değerlendirilmiştir Bu analize göre günlük toplam 1000mg ya da 2000mg 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.

<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 semptomları vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hastada 8 g klaritromisin almış ve 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 antibiyotikler - Makrolidler
ATC kodu: J01FA09

Etki mekanizması

Klaritromisin, makrolid antibiyotik grubuna ait bir antibiyotiktir. Antibakteriyel etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt birimine seçici olarak bağlanarak, aktive edilmiş amino asitlerin yer değiştirmesini önleyerek gösterir. Duyarlı bakterilerin hücre içi protein sentezini inhibe eder.
Ana ilaç metabolizmasının bir ürünü olan klaritromisinin 14-hidroksi metaboliti de antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Metabolit, *Mycabacterium spp.* dahil olmak üzere çoğu organizma için ana bileşikten daha az aktiftir. Bir istisna, 14-hidroksi metabolitinin ana bileşikten iki kat daha aktif olduğu *Haemaphilus influenzae*'dir.
Klaritromisin ayrıca çeşitli bakteri suşlarına karşı bakterisittir.

Sınır Değerler

Aşağıdaki sınır değerler, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST), tarafından belirlenmiştir.

Sınır Değerler (MİK, mg/L)		
Mikroorganizma	Duyarlı (≤)	Dirençli (>)
Staphylococcus spp. [1)]	1	2
Streptococcus spp. (grup A,B,C ve G)[1)]	0,25	0,5
Streptococcus pneumonia [1)]	0,25	0,5
Moraxella catarrhalis [1)]	0,25	0,5

[1)] Eritromisin, klaritromisine duyarlılığı belirlemek için kullanılabilir.

Duyarlılık

Klaritromisin genellikle aşağıdaki organizmalara karşı in vitro olarak aktiftir:

Yaygın olarak duyarlı türler
Gram-pozitif bakteri
Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı);
Streptococcus pyogenes (Grup A beta-hemolitik streptococci);
alfa-hemolitik streptococci (viridans grubu)
Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae
Streptococcus agalactiae
Listeria monocytogenes
Gram-negatif bakteri
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila
Bordetella pertussis
Helicobacter pylori
Campylobacter jejuni
Mikoplasma
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Diğer organizmalar
Chlamydia trachomatis
Mycobacterium avium
Mycobacterium leprae
Chlamydia pneumoniae
Anaeroblar
Makrolid-duyarlı *Bacteroides fragilis*
Clostridium perfringens
Peptococcus türleri
Peptostreptococcus species
Propionibacterium acnes

Klaritromisin ayrıca çeşitli bakteri suşlarına karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir. Bu organizmalar *H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori* ve *Campylobacter* türlerini içermektedir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

Klaritromisin, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden hızla ve iyi emilir. Mikrobiyolojik olarak aktif metabolit 14(R)-hidroksiklaritromisin, ilk geçiş metabolizması ile oluşur. Yiyecekler biyoyararlanım derecesini etkilemediğinden, yemeklere bakılmaksızın klaritromisin verilebilir. Yiyecekler, klaritromisin emiliminin başlamasını ve 14-hidroksi metabolitinin oluşumunu biraz geciktirir.

Dağılım:

Klaritromisin, dolaşımdaki aktif madde seviyelerinden birkaç kat daha yüksek doku konsantrasyonları sağlar. Hem bademcik hem de akciğer dokusunda artmış klaritromisin seviyeleri bulunmuştur. Klaritromisin, serumdan daha yüksek konsantrasyonlarda orta kulak sıvısına nüfuz eder. Klaritromisin, terapötik seviyelerde plazma proteinlerine % 80 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

14-hidroksiklaritromisin majör idrar metabolitidir ve dozun %10-15'ini oluşturur.

Eliminasyon:

Dozun geri kalanının çoğu, öncelikle safra yoluyla feçesle atılır. Ana aktif maddenin %5-10'u feçesten geri kazanılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Klaritromisinin farmakokinetiği doğrusal olmamasına rağmen, kararlı duruma dozlamadan sonraki 2 gün içinde ulaşılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan olgularda klaritromisinin kararlı durum konsantrasyonları, normal bireylerden farklı değildir; ancak, karaciğer yetmezliği olanlarda 14-OH-klaritromisin konsantrasyonları daha düşüktür. 14-OH-klaritromisin oluşumundaki azalma, karaciğer yetmezliği olan olgularda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında klaritromisinin böbrek klerensindeki bir artışla en azından kısmen dengelenmektedir.

Böbrek Yetmezliği:

Klaritromisinin farmakokinetiği, çoklu 500 mg oral dozlar alan, böbrek fonksiyonu bozulmuş olgularda da değişiklik gösterir. Böbrek yetmezliği olanlarda klaritromisin ve 14-OH metabolitinin plazma düzeyleri, yarı ömrü, Cmaks ve Cmin değerleri normal bireylere göre daha yüksektir ve EAA daha büyüktür. Bu parametreler arasındaki farkın derecesi, böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılıdır; böbrek yetmezliği ne kadar şiddetli ise fark o derecede anlamlıdır (Bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Yaşlılarda:
Yapılan çalışmalar sonucunda, klaritromisinle ilgili etkilerin bireyin yaşı değil böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğuna karar verilmiştir.

Pediyatrik hastalarda:
Oral antibiyotik tedavi gerektiren pediyatrik hastalarda klaritromisin; yetişkinlerde elde edilen farmakokinetik profile paralel biyoyararlılık vermiştir. Sonuçlar, çocuklarda hızlı ve yoğun bir ilaç absorpsiyonu göstermiş, gıda alımı absorpsiyonu biraz geciktirse de, biyoyararlılık ve farmakokinetik profili etkilememiştir. 5 günlük bir tedavinin son gününde dokuzuncu dozdan sonra ana ilaç ve aktif metaboliti için elde edilen farmakokinetik parametreler sırasıyla şöyledir; Cmaks 4,60 mcg/mL ve 1,64 mcg/mL; EAA 15,7 mcg saat/mL ve 6,69 mcg saat/mL; Tmaks 2,8 saat ve 2,7 saat; eliminasyon yarı ömrü 2,2 saat ve 4,3 saat.

Yapılan bir başka çalışmada, otitis media'lı hastaların orta kulak sıvısına klaritromisin penetrasyonu ile ilgili bilgiler edinilmiştir. 5'inci dozun (doz günde 2 defa 7,5 mg/ kg'dır) alınmasından yaklaşık 2,5 saat sonra, klaritromisinin orta kulaktaki ortalama konsantrasyonu 2,53 mcg/sıvı, 14-OH metabolitininki 1,27 mcg/g sıvı'dır. Ana ilaç ve 14-OH metabolitinin konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonlarının genellikle 2 katıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Hayvanlarda yapılan 4 haftalık çalışmalarda, klaritromisin toksisitesinin doz ve tedavi süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tüm türlerde, köpeklerde ve maymunlarda 14 gün içinde lezyonların görüldüğü karaciğerde toksisitenin ilk belirtileri gözlendi. Bu toksisite ile ilgili sistemik maruziyet seviyeleri ayrıntılı olarak bilinmemekle birlikte toksik dozlar (300 mg/kg/gün), insanlar için önerilen terapötik dozlardan açıkça daha yüksekti. Etkilenen diğer dokular mide, timus ve diğer lenfoid dokuların yanı sıra böbrekleri içeriyordu. 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.

In vitro ve in vivo çalışmalar, klaritromisinin genotoksik potansiyele sahip olmadığını göstermiştir.

Üreme toksisitesi üzerine yapılan araştırmalar, klaritromisinin tavşanda klinik dozun 2 katı (IV) ve maymundaki klinik dozun 10 katı dozlarında (po) uygulanmasının, spontan düşüklerin insidansında artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu dozlar maternal toksisite ile ilişkiliydi. Sıçan çalışmalarında genel olarak hiçbir embriyotoksisite veya teratojenisite kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, 150 mg/kg/gün dozlarla tedavi edilen sıçanlarda yapılan iki çalışmada kardiyovasküler malformasyonlar gözlenmiştir.

Farelerde, klinik dozun 70 katı dozlarında, değişen insidansta (% 3-30) yarık damak meydana geldi.
Emziren hayvanların sütünde klaritromisin bulunmuştur.

3 günlük farelerde ve sıçanlarda, LD50 değerleri yetişkin hayvanlardakinin yaklaşık yarısı kadardı. Bazı çalışmalarda neonatal sıçanlarda artmış nefrotoksisite rapor edilmiş olmasına rağmen, yavru hayvanlar olgun hayvanlara benzer toksisite profilleri sergilemiştir. Olgunlaşmamış hayvanlarda da eritrositler, trombositler ve lökositlerde hafif azalmalar bulunmuştur.

Klaritromisin, kanserojenlik açısından test edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Malto dekstrin
Şeker
Potasyum sorbat
Kolloidal Silikon dioksit
Ksantanzamkı
Karışık meyve aroması
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.
Süspansiyon hazırlandıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 14 gün saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KLAMER Oral Süspansiyon 125 mg/5 mL: 1750 mg klaritromisin içeren granül şeklinde 70 mL'lik işaretli cam şişede veya *2500* mg klaritromisin içeren granül şeklinde 100 mL'lik işaretli cam şişede, 5 mL'lik şırınga, 5 mL'lik kaşık ile beraber satışa sunulmuştur.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. VE TİC. A. Ş.
Acıbadem, Köftüncü Sok.
No:1 34718
Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

211/20

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.05.2007
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ