

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEKLARİT 500 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde :

Klaritromisin 500.0 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selüloz, polivinilpirolidon, koloidal silikon dioksit, magnezyum stearat, talk. Film kaplama maddesi: Opadry 03B 22320 yellow (İndigo karmin, tartrazin, hidroksipropilmetilselüloz, polietilen glikol, titanyum dioksit)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film Tablet

Sarı film kaplı, homojen görünümlü, bir yüzü ortadan çentikli, oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

DEKLARİT Film Tablet aşağıdaki durumlarda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı suşlarının sebep olduğu, hafiften orta dereceye kadar olan enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

1) **Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları:** *Streptococcus pyogenes*'in sebep olduğu farenjit/tonsilit; *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Streptococcus pneumoniae*'nin sebep olduğu akut maksiller sinüzit.

2) **Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları:** *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Streptococcus pneumoniae*'nin sebep olduğu kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmeleri; *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* veya *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)'nın sebep olduğu toplumdaki kazanılmış pnömoni.

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

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

5) Klaritromisin CD4 lenfosit sayıları 100/mm³'e eşit veya daha az olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, yaygın *Mycobacterium avium* kompleksi enfeksiyonu profilaksisinde kullanılır.

6) Klaritromisin asit süpresyonunda duodenum ülserinin nüksünün azaltılmasında *H. Pylori* eradikasyonu için endikedir.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji:

Yetişkinler İçin Doz Rehberi

ENFEKSİYON	12 saatte bir doz	Normal Süre (gün)
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	250 – 500 mg	10-14
- Farenjit/Tonsillit	250 mg	10
- Akut maksiler sinüzit	500 mg	14
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	250-500 mg	7-14
Aşağıdaki suşlara bağlı kronik bronşitin akut alevlenmelerinde		
- <i>S. Pneumoniae</i>	250 mg	7-14
- <i>M. Catarrhalis</i>	250 mg	7-14
- <i>H. İnfluenza</i>	250 mg	7-14
Aşağıdakilere bağlı Pnömoni'de		
- <i>S. Pneumoniae</i>	250 mg	7-14
- <i>M. Pneumoniae</i>	250 mg	7-14

Mikobakteriyel Enfeksiyonlar: Mikobakteriyel enfeksiyonlu yetişkin hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 2 defa 500 mg'dır. Eğer 3 ila 4 hafta içinde klinik veya bakteriyolojik yanıt elde edilmezse, doz günde 2 defa 1000 mg'a çıkartılabilir. Yaygın MAC enfeksiyonlarının tedavisine, klinik ve mikrobiyolojik yarar sağlanıncaya kadar devam edilmelidir. Klaritromisin diğer antimikobakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanmalıdır.

Tüberküloz olmayan mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisi doktorun kararına göre devam etmelidir.

MAC profilaksisi: Yetişkinler için tavsiye edilen klaritromisin dozu günde 2 defa 500 mg'dır.

H.pylori eradikasyonunda doz: H.pylori eradikasyonu için şu doz rejimleri önerilmektedir.

Üçlü tedavi rejimi:

Günde 2 defa 500 mg klaritromisin, günde 2 defa 1000 mg amoksisilin ve günde 20 mg omeprazol ile birlikte 10 gün uygulanır.

İkili tedavi rejimi:

Günde 2 defa 500 mg klaritromisin günde 40 mg omeprazole beraber 14 gün uygulanır; günde 20 mg veya 40 mg omeprazole ilaveten 14 gün daha devam edilir.

Günde 3 defa 500 mg klaritromisin günde 60 mg lansoprazol ile beraber 14 gün uygulanır.

Ülserin iyileşmesini tamamlamak için daha fazla asid süpresyonu gerekebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Üst solunum yolu enfeksiyonları için gereken 10 – 14 günlük tedavinin dışında, normal tedavi süresi 7 - 14 gündür.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30 – 60 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

Günlük 500 mg'dan daha az doz ile sonuçlanan doz azaltımları için, diğer klaritromisin formülleri (örneğin klaritromisin oral süspansiyonlar) bu hasta popülasyonlarında kullanılabilir. Bu hastalarda tedaviye 14 günden uzun süre devam edilmemelidir.

Karaciğer: Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara DEKLARİT uygulanırken dikkatli olunmalıdır

Pediyatrik popülasyon: DEKLARİT 500 mg Film Tablet çocuklara verilmemelidir. Çocuklarda kullanılmak üzere süspansiyon formları bulunmaktadır.

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

4.3. Kontrendikasyonları

DEKLARİT Film Tablet,

- Makrolid antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Klaritromisin'in şu ilaçlardan biri ile beraber kullanılması kontrendikedir: Astemizol, sisaprid, pimoqid, terfenadin, ergotamin, dihidroergotamin, lovastatin ya da simvastatin (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)
- Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KLARİTROMİSİN, DİĞER ALTERNATİF TEDAVİLERDEN HİÇBİRİNİN UYGUN OLMADIĞI KLİNİK DURUMLAR HARİÇ, GEBE KADINLARDA KULLANILMAMALIDIR. EĞER BU İLAÇ ALIMI ESNASINDA GEBELİK OLUŞURSA HASTA FETUSUN UĞRAYACAĞI POTANSİYEL ZARARLAR KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLMELİDİR. TAVSİYE EDİLEN MAKSİMUM İNSAN DOZLARI İLE TEDAVİ EDİLEN İNSANLARDAN ELDE EDİLEN SERUM SEVİYELERİNİN 2 – 17 KATI PLAZMA SEVİYELERİNİ OLUŞTURAN DOZLAR UYGULANAN MAYMUN, SIÇAN, FARE VE TAVŞANLARDA KLARİTROMİSİN HAMİLELİK ÜRÜNÜNDE VE/VEYA EMBRYO-FETAL GELİŞİMİNDE ADVERS ETKİLERİ TESPİT EDİLMİŞTİR (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve Laktasyon).

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

Psödomembranöz kolit

Makrolidler dahil olmak üzere hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit görülmüştür ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit ediciye kadar çeşitli derecelerde olabilir. Dolayısıyla antibakteriyel ajanların uygulanmasından önce, diyareli hastalarda bu teşhisin değerlendirmeye alınması önem taşır.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD) klaritromisin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımında bildirilmiştir ve diyarenin şiddeti hafiften ölümcül kolite kadar değişmektedir. Antibakteriyel ajanların tedavisi *C. difficile*'nin

çoğalmasına yol açabilecek olan kolonun normal florasında değişikliğe yol açar. CDAD antibiyotik kullanımını takiben gelişen diyare olan tüm hastalarda dikkate alınmalıdır.

Antibakteriyel ajanların uygulanmasını takiben 2 aydan uzun süre sonra bile CDAD oluşumunun rapor edilmesi dikkatli bir medikal öykü alınmasını gerektirir.

Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kalın bağırsağın normal florasını değiştirir ve klostridiumların aşırı üremesine sebep olabilir. Çalışmalar, *Clostridium difficile*'in ürettiği bir toksinin "antibiyotiğe bağlı kolit" in başlıca nedeni olduğunu göstermiştir.

Psödomembranöz kolit teşhisi konulduktan sonra, terapötik önlemler başlatılmalıdır. Hafif derecede psödomembranöz kolit vakaları, genellikle sadece ilacın kesilmesine yanıt verirler.

Orta ve şiddetli durumlarda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein desteği ve *Clostridium difficile* kolitine karşı etkili bir antibakteriyel ilaç ile tedavi uygulanmalıdır.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin şiddetlendiği bildirilmiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Klaritromisin başlıca karaciğer ve böbrekler yoluyla atılır. Dolayısıyla karaciğer fonksiyonu bozuk hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatle uygulanmalıdır. Klaritromisin böbrek fonksiyonları normal, ama karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir. Ancak karaciğer bozukluğu olsun veya olmasın şiddetli böbrek bozukluğu varlığında, dozun azaltılması veya doz aralarının açılması uygun olabilir.

Kolşisin toksisitesi

Klaritromisin ve kolşisin birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlılarda olmak üzere ve bazıları böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan kolşisin toksisitesi bildirimleri bulunmaktadır. Bu hastaların bazılarında ölümler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Makrolid antibiyotikler

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

Oral Hipoglisemik Ajanlar/İnsülin

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

Oral Antikoagülanlar

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

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri

Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 KONTRENDİKASYONLAR). Diğer makrolidlerde olduğu gibi, klaritromisin için de HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonunda artış bildirilmiştir. Bu ilaçları eşzamanlı alan hastalarda nadir olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir. Hastalar miyopati işaretleri ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Klaritromisinle eşzamanlı olarak atorvastatin ya da rosuvastatin alan hastalarda da nadir olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir. Atorvastatin ve rosuvastatin, klaritromisinle birlikte kullanıldığında mümkün olan en düşük dozlarda uygulanmalıdır. Statin doz ayarlaması ya da CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin ya da pravastatin) kullanımı değerlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

Sisaprid ve pimozid ile birlikte kullanım: Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, yükselmiş sisaprid seviyeleri görülmüştür. Bu, özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda benzer etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonları).

Torsades de Pointes: Makrolidlerin; kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsade de pointes gibi kardiyak aritmilerle alakalı terfenadin seviyelerindeki artışla sonuçlanan, terfenadin metabolizmasına etkileri rapor edilmiştir. (Bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonları). On dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada klaritromisin tablet 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.

Ergotamin/dihidroergotamin

Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin 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 bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. KONTRENDİKASYONLAR).

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

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 uyananları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(R)-hidroksi-klaritromisini (14-OH-klaritromisini) arttırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH-klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklılık gösterir. Klaritromisin ile birlikte enzim uyananlarının verilmesiyle amaçlanan terapötik aktivite bozulabilir.

Flukonazol: Sağlıklı gönüllülerde 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.

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

Ritonavir: 8 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-[R]-hidroksiklaritromisin 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: 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 uygulanmamalıdır. (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli).

Klaritromisin'in Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri

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 QTc uzaması açısından elektrokardiyografiler ile izlenmesi gereklidir. Bu ilaçların serum düzeyleri klaritromisin tedavisi sırasında izlenmelidir.

CYP3A-kaynaklı Etkileşimler

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

CYP3A enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenlik sınırına sahipse (örneğin karbamezapin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa, diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eğer mümkünse, CYP3A tarafından öncelikli olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlaması düşünülmelidir.

Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A izozimi tarafından metabolize edildiği bilinmekte veya bundan kuşkulanylaktadır: Alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, bromokriptin, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, takrolimus, alfentanil, terfenadin, triazolam ve vinblastin. Sitokrom P450 sistemi içindeki başka izozimler yoluyla benzer mekanizmalarla etkileşen ilaçlar heksobarbital, fenitoin, teofilin ve valproatı içerir.

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.

Teofilin kullanan hastalarda klaritromisin kullanımı, teofilinin serum konsantrasyonlarında artış ile ilgili olabilir. Yüksek doz veya üst terapötik sahada temel konsantrasyonlarda teofilin kullanan hastalarda serum teofilin konsantrasyonlarının gözlenmesi düşünülmelidir.

Omeprazol: Sağlıklı yetişkinlerde, 500 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol her 8 saatte bir birlikte uygulandığında, omeprazol kararlı durum plazma konsantrasyonlarında (C_{maks} , EAA_{0-24} ve $T_{1/2}$ sırasıyla %30, %89 ve %34) artış görülmüştür. 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 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 ileidir. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı ileidir. Bu topluluk alt grubunda CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin dozajındaki bir düşüş CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'yı zayıf metabolize eden toplulukta klaritromisin kullanımı, varlığında gerekli olabilir.

Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam)

Midazolam klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde, midazolamın AUC değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral verilmesinden sonra ise 7 kat artmıştır. Oral midazolam ile klaritromisinin eş zamanlı olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Eğer klaritromisin ile birlikte intravenöz midazolam veriliyorsa, hasta doz ayarlaması için yakından izlenmelidir. Aynı önlemler CYP3A tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinler için de uygulanmalıdır. Eliminasyon için CYP3A'ya bağımlı olmayan benzodiazepinler (temazepam, nitrazepam, lorazepam) için klaritromisin ile klinik olarak önemli etkileşim söz konusu değildir. Pazarlama sonrası klaritromisin ve triazolamın eş zamanlı kullanımında ilaç etkileşimleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (örneğin uyku 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. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Digoksin: Digoksinin dışarı akış taşıyıcısı (*efflux transporter*) olan P-glikoprotein (Pgp) için bir substrat olduğu düşünülmektedir. Klaritromisinin Pgp'yi inhibe ettiği bilinmektedir.

Klaritromisin ile digoksin birlikte verildikleri zaman Pgp'nin klaritromisin tarafından inhibe edilmesi digoksin maruziyetinde artışa yol açar. Klaritromisin ile eş zamanlı olarak digoksin alan hastalarda artmış serum digoksin konsantrasyonları pazarlama sonrası gözlem çalışmalarında bildirilmiştir. Bazı hastalarda potansiyel ölümcül aritmileri de kapsayan digoksin toksisitesi ile uyumlu klinik bulgular gözlenmiştir. Hastalar digoksin ve klaritromisini birlikte kullanırlarken serum digoksin konsantrasyonları dikkatli izlenmelidir.

Zidovudin: HIV enfeksiyonlu yetişkinlere eş zamanlı oral klaritromisin ve zidovudin uygulanması, zidovudin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Bu etkileşimin Klaritromisin Pediyatrik Süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideksinozin alan HIV ile enfekte pediyatrik hastalarda görülmediğini belirtmek gerekir.

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.

İtrakonazol

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

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

Sakuinavir

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

Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (AUC) ve minimum konsantrasyonu (Cmin) tek başına sakuinavir alımına

göre %177 ve % 187 olarak saptanmıştır. Klaritromisin AUC ve Cmax değerleri tek başına klaritromisin alımına göre yaklaşık %40 daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki ilacın çalışılmış olan dozlarda/formülasyonlarda sınırlı bir zaman için eş zamanlı olarak verilmesi halinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Yumuşak jelatin kapsül formülasyonu kullanımında ilaç etkileşim çalışmalarının gözlemleri sakuinavir sert jelatin kapsül kullanımındaki etkileri temsil etmeyebilir. Tek başına sakuinavir tedavisi ilaç etkileşim çalışmalarındaki gözlemler sakuinavir/ritonavir tedavisindeki etkileri temsil etmeyebilir. Sakuinavir ritonavir ile birlikte eş zamanlı olarak verildiğinde, ritonavirin klaritromisin üzerindeki potansiyel etkileri düşünülmelidir (bkz. ÖNLEMLER, *İlaç Etkileşimleri*).

Ranitidin bizmut sitrat: Ranitidin bizmut sitrat ve klaritromisinin birlikte uygulanması sonucu, ranitidin plazma konsantrasyonları artmış (%57), bizmut plazma çukur konsantrasyonları artmış (%48) ve 14-hidroksiklaritromisin plazma konsantrasyonları artmıştır (%31). Bu etkiler klinik olarak önemsizdir.

Didanosin: HIV enfekte yetişkin hastalarda, Klacid tabletlerinin didanosin ile eş zamanlı uygulanması sonucu, didanosin farmakokinetiğinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Verapamil

Eşzamanlı olarak klaritromisin ve verapamil alan hastalarda hipotansiyon, bradiaritmi ve laktik asidoz gözlemlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Dogum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Klaritromisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi:

DEKLARİT film tabletler gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Klaritromisin anne sütüne geçer. Bu nedenle emziren annelerde önerilmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klaritromisinin araç ve makina kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Tablo 1’de klaritromisin alan hastalardaki klinik çalışmalarda bildirilmiş olan advers olaylar gösterilmiştir. Advers olaylar vücut sistemleri ve frekanslar (yaygın $\geq 1/100$, $< 1/10$) olarak gösterilmiştir.

Tablo 1
Klinik çalışmalarda rapor edilen istenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfı	Sıklık	İstenmeyen etkiler
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Başağrısı Tad değişikliği
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın	Diyare Kusma Abdominal ağrı (karın ağrısı) Dispepsi Bulantı
Laboratuvar incelemeleri	Yaygın	Karaciğer enzimlerinde artış

Pazarlama Sonrası Gözlemler

Klaritromisin birçok farklı formülasyonlar halinde kullanıma sunulmuştur. Tablo 2’de klaritromisin tablet de dahil olmak üzere tüm formülasyonların advers olaylarının bir derlemesi sunulmuştur. Bu reaksiyonlar büyüklük ölçeği belli olmayan topluluklardan gönüllü olarak bildirildiği için her zaman güvenilir olarak frekanslarını tahmin etmek veya ilaç maruziyetine bağlı nedensellik ilişkisi kurmak mümkün değildir. Klaritromisin için hasta maruziyeti 1 milyar hasta tedavi gününden daha fazla olarak tahmin edilmektedir.

Tablo 2 Pazarlama sonrası gözlemlerden elde edilen istenmeyen etkiler	
Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler
Enfestasyonlar ve enfeksiyonlar	Oral kandidiyazis
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Lökopeni Trombositopeni
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Alerjik reaksiyonlar Anafilaksi
Metabolizma ve beslenme bozuklukları ¹	Hipoglisemi

Psikiyatrik bozukluklar	Psikotik bozukluk Halüsinasyonlar Yönelim bozukluğu Konfüzyon Depersonalizasyon Depresyon Endişe Uykusuzluk Kötü rüyalar
Sinir sistemi bozuklukları	Konvülsiyon Baş dönmesi Tad alma duyusunun kaybı Koku alma duyusunun kaybı Dysgeusia (Dizgözi) Parosmi
Kulak ve labirent (iç kulak) bozuklukları	İşitme kaybı Vertigo Kulak çınlaması
Kardiyak bozukluklar ²	Torsades de pointes Elektrokardiyograf QT uzaması Ventriküler taşikardi
Gastrointestinal bozukluklar	Akut pankreatit Glosit Stomatit Dil renginde değişim Diş renginde bozulma
Hepatobiliyer bozukluklar ³	Hepatik bozukluk Hepatit Kolestatik hepatit Kolestatik sarılık Sarılıkla seyreden hepatoselüler hepatik disfonksiyon (karaciğer fonksiyon bozukluğu)
Cilt ve sübkütan doku bozuklukları	Steven-Johnson Sendromu

	Toksik epidermaş nekroliz Ürtiker Deri döküntüleri Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Kas-iskelet ve bağı doku bozuklukları	Miyalji Rabdomiyaliz ⁴
Böbrek ve üriner bozukluklar	İntestinal nefrit
İncelemeler	Serum kreatinin artışları Karaciğer enzimlerinde artış

¹ Bazıları eşzamanlı olarak oral hipoglisemik ajanlar ya da insülin kullanan hastalarda olmak üzere, nadiren hipoglisemi vakaları bildirilmiştir.

² Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisin ile nadiren QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi ve “Torsades de Pointes” gelişebilir.

³ Çok nadir durumlarda, fatal sonuçlanan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir ve genellikle altta yatan ciddi hastalıklarla ve/veya aynı anda kullanılan ilaçlarla ilgilidir.

⁴ Bazı Rabdomiyoliz raporlarında, klaritromisin statinlerle, fibratlarla, kolşisinle ya da allopurinolle eşzamanlı olarak uygulanmıştır.

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

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş 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.

Erişkin hastalarda günlük toplam 1000 mg klaritromisin dozlarıyla tedavi edilen hastalar tarafından en sık bildirilen advers olaylar: Bulantı, kusma, tad bozukluğu, abdominal ağrı, diyare, döküntü, flatülans, baş ağrısı, kabızlık, iştme bozukluğu, SGOT ve SGPT yükselmeleridir. Seyrek rastlanan ilave olaylar dispne, uykusuzluk ve ağız kuruluğudur.

Bu hastalar için laboratuvar değerleri, belirli bir test için ciddi anormal düzeylerin (aşırı yüksek veya aşırı düşük sınırdan olanlar) dışındaki değerlerin analiziyle değerlendirilmiştir.

Bu kriterlere dayanarak günde 1000 mg klaritromisin alan hastaların %2 ila 3'ünde ciddi biçimde yükselmiş SGOT ve SGPT düzeyleri ve anormal ölçüde düşük lökosit ve trombosit sayıları vardır. Hastaların düşük bir yüzdesinde BUN düzeyleri de yükselmiştir.

Laboratuar Bulgularında Değişiklikler

Klinik açıdan önemli olabilecek laboratuar bulgularındaki değişimler şunlardır:

Karaciğer: Yükselmiş SGPT (ALT) < %1, SGOT (AST) < %1, GGT < %1, alkalin fosfataz < %1, LDH < %1 ve total billirubin < %1.

Hematoloji: Azalmış lökosit sayısı < %1 ve yüksek protromin zamanı %1.

Böbrek: Yüksek BUN %4 ve yüksek serum kreatinini < %1

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı miktarlarda klaritromisin alımının, gastrointestinal (mide – barsak) semptomları vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış mental durumda değişmeler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi görülmüştür. Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisinin serum seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibiyotikler - Makrolidler

ATC kodu: J01FA09

DEKLARİT (Klaritromisin) bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir.

Kimyasal adı, 6-O-metileritromisin A'dır. Klaritromisin, duyarlı bakterinin 50S ribozom alt birimlerine bağlanarak ve protein sentezini engelleyerek antibakteriyel etki gösterir. 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktivite taşımaktadır.

Mikrobiyoloji

Klaritromisinin standart bakteri suşlarına ve klinik izolatlara karşı mükemmel *in vitro* aktivite gösterir. Geniş bir aerob ve anaerob Gram pozitif ve Gram negatif organizma yelpazesine karşı yüksek bir potansa sahiptir. Klaritromisinin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC) genellikle eritromisin MIC'lerinden bir log₂ dilüsyonu kadar daha güçlüdür.

In vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ye karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda

Mycobacterium avium kompleksi (MAC) organizmalarına da etkilidir. *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisid etki gösterir. Klaritromisin bu etkisi asit pH'ya göre, nötr pH'da daha güçlüdür. *In vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotiklin klinik olarak önem taşıyan mikobakteriyel türlere karşı aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *In vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, pseudomonas türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer Gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisin aşağıdaki organizmaların çoğu suşlarına karşı, hem *in vitro* olarak, hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.1. Terapötik Endikasyonları ve bölüm 4.3. Posoloji ve Uygulama Şekli):

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

Gram negatif aeroblar: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*,

Diğer aeroblar: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

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

Beta laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerinde bir etkisi yoktur.

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

Helicobacter: *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori ile peptik ülser hastalığı arasında güçlü bir bağlantı vardır. Duodenum ülseri olan hastaların %90 ile %100'ü bu patojenle enfektir. *H. pylori* eradikasyonunun duodenum ülser nüksünü azalttığı ve dolayısıyla antisekretuar tedavinin sürdürülmesi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.

Klaritromisin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* aktivite göstermektedir; ancak, klaritromisin bu mikroorganizmaların neden olduğu klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenliği ve etkinliği yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmiş değildir.

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

Gram negatif aeroblar; *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*,

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

Gram negatif anaeroblar; *Bacteroides melaninogenicus*.

Spiroketler: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*

Kampilobakterler: *Campylobacter jejuni*

Klaritromisinin başlıca metaboliti, mikrobiyolojik aktiviteye sahip bir metabolit olan 14-OH klaritromisindir. Bu metabolit, iki katı daha aktif olduğu *H. influenzae* dışında çoğu organizma için ana bileşik kadar aktif veya ondan 1-2 kat daha az aktiftir. Ana bileşik ve 14-OH-metaboliti, *H. influenzae* üzerinde bakteriyel suşlara bağlı olarak *in vitro* ve *in vivo* olarak aditif veya sinerjik etki yapmaktadır. Bununla beraber, *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) izolatlarına karşı, 14-OH metaboliti klaritromisine nazaran 4 – 7 kat daha az etkilidir. *Mycobacterium avium* komplekslerine karşı, bu etkinliğin klinik önemi bilinmemektedir.

Duyarlılık Testleri

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

Bu prosedürle, laboratuardan gelen bir rapordaki "duyarlı" ifadesi, enfeksiyon etkeni olan organizmanın tedaviye yanıt verebileceğini göstermektedir. Rapordaki "dirençli" ifadesi, enfeksiyon etkeni olan organizmanın tedaviye yanıt vermeyebileceğini göstermektedir.

Rapordaki "ara duyarlılık" ifadesi ilacın terapötik etkisinin belirsiz olabileceğini veya yüksek dozlar kullanıldığında organizmanın duyarlı olabileceğini göstermektedir. (Bu son ifade aynı zamanda orta derecede duyarlı olarak da belirtilebilir).

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

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Klaritromisin, antimikrobiyal etkiye sahip bir antibiyotiktir. Etanol, metanol ve asetonitrilde biraz çözünür, suda çözünmez.

Emilim:

Klaritromisin, oral uygulamadan sonra, gastrointestinal (mide – barsak) kanaldan hızla absorbe edilir. Klaritromisin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Dozdan hemen önce besin alımı klaritromisinin biyoyararlanımının ortalama %25 artırmaktadır. Toplamda bu

artış minör bir artıştır ve önerilen doz rejimlerinde küçük bir klinik anlamlılık taşır. Bu nedenle klaritromisin aç ya da tok karnına alınabilir.

Günde iki defa 500 mg dozunda, klaritromisin ve hidrokksillenmiş metaboliti için kararlı durum C_{maks} değerine beşinci dozda ulaşılır. Beşinci ve yedinci dozlardan sonra klaritromisin için kararlı durum C_{maks} ortalama 2.7 ile 2.9 mcg/ml ve hidrokksillenmiş metaboliti için 0.88 ile 0.83 mcg/ml'dir. 500 mg doz düzeyinde yarılanma ömrü ana ilaç için 4.5 ile 4.8 saat iken, 14-hidroksiklaritromisin için 6.9 ile 8.7 saattir. Kararlı durumda 14-hidroksiklaritromisin düzeyleri klaritromisin dozuyla orantılı olarak artmaz ve klaritromisin ve hidrokksillenmiş metabolitinin görünür yarılanma ömürleri daha yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir.

Dağılım:

Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. Az sayıda hastadan alınan sınırlı veriler, klaritromisinin oral dozlardan sonra beyin omurilik sıvısında anlamlı düzeylere ulaşmadığını düşündürmektedir. Dokulardaki konsantrasyonlar, serum konsantrasyonlarından birkaç kat daha yüksektir. Doku ve serum konsantrasyonlarından örnekler aşağıda gösterilmektedir.

KONSANTRASYON (12 saatte bir 250 mg dozdan sonra)		
Doku Tipi	Doku (mcg/g)	Serum (mcg/ml)
Bademcik	1.6	0.8
Akciğer	8.8	1.7

Biyotransformasyon:

Her 12 saatte bir 250 mg'lık bir doz ile, ana metaboliti 14-OH klaritromisin, yaklaşık 0.6 mcg/ml'lik kararlı durumda pik konsantrasyonunu verir ve eliminasyon yarı ömrü 5 – 6 saattir. Her 12 saatte bir 500 mg'lık bir doz ile, 14-OH klaritromisinin kararlı-durumda pik konsantrasyonları, biraz daha yüksektir (1mcg/ml'ye kadar) ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Her iki dozda da, bu metabolitin kararlı-durum konsantrasyonlarına genellikle 2 - 3 günde ulaşılır.

Eliminasyon:

Oral yoldan tek doz olarak 250 mg veya 1200 mg klaritromisin verilen erişkin insanlarda idrarla atılım, düşük dozlarda atılımın %37.9'undan ve yüksek dozlarda %46.0'ından sorumludur. Fekal eliminasyon bu dozların sırasıyla %40.2 ve %29.1'inden sorumludur (bunlar arasında sadece tek bir dışkı örneğinde atılım oranı %14.1 olan bir kişi de bulunmaktadır).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Klaritromisin'in doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber, klaritromisin'in doğrusal olmayan metabolizmasının daha yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

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

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olanlarda, klaritromisin ve 14-OH metaboliti için plazma düzeyleri yarı ömür, C_{max} ve C_{min} daha yüksektir ve EAA daha büyüktür. Kelim ve üriner atılım düşüktür.

Bu parametreler arasındaki farkın derecesi, böbrek bozukluğunun derecesi ile orantılıdır; böbrek yetmezliği ne kadar şiddetli ise, fark o derecede anlamlıdır (bkz. bölüm 4.3. Pozoloji ve uygulama şekli).

Yaşlılarda:

Yaşlılarda, hem ana ilaç hem de 14-OH metaboliti için dolaşımdaki plazma düzeyleri daha yüksek, eliminasyon ise daha yavaştır. Ancak, klaritromisin'in renal klerensi kreatinin klerensiyle korele edildiğinde iki grup arasında fark bulunmaz. Bu sonuçlara dayanarak klaritromisinle ilgili etkilerin, bireyin yaşı değil böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğuna karar verilmiştir.

Mycobacterium Avium Enfeksiyonları

HIV enfeksiyonlu yetişkin hastalara her 12 saatte bir uygulanan 500 mg klaritromisin dozunu takiben gözlenen klaritromisin ve 14-OH klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerden elde edilene benzerdir. Ancak *Mycobacterium avium* enfeksiyonlarını

tedavi etmek için gerekli olabilen daha yüksek dozlarda klaritromisin konsantrasyonları çok daha yüksek olabilir. Günde iki doza bölünmüş olarak 1000 ve 2000 mg/gün alan erişkin HIV enfeksiyonlu hastalarda kararlı durum klaritromisin Cmax değerleri sırasıyla 2 ile 4 mcg/ml ve 5 ile 10 mcg/ml arasındadır. Bu yüksek dozlarda eliminasyon yarı ömürleri, normal bireylerde olağan dozlarda görülenlere kıyasla uzamış gibi görünmektedir. Bu dozlarda gözlenen daha yüksek plazma konsantrasyonları ve daha uzun eliminasyon yarı ömürleri klaritromisinin doğrusal olmadığı bilinen farmakokinetiği ile uyumludur.

Birlikte Omeprazol Uygulaması

Omeprazol ile klaritromisin birlikte kullanıldığında, tek başına omeprazol kullanımına kıyasla ortalama omeprazol EAA0-24 %89 daha yüksek ve omeprazol T1/2 için harmonik ortalama %34 daha yüksektir. Klaritromisin ile omeprazol birlikte uygulandığında klaritromisinin kararlı durum Cmaks, Cmin ve EAA0-8 değerleri, klaritromisinin plaseboyla verilmesiyle elde edilen değerlere göre sırasıyla %10, %27 ve %15 artış gösterir.

Kararlı durumda, gastrik mukoza klaritromisin konsantrasyonları tek başına klaritromisin grubuyla karşılaştırıldığında klaritromisin/omeprazol grubunda dozdan altı saat sonra yaklaşık 25 kat daha yüksektir.

Dozdan 6 saat sonra, klaritromisin omeprazol ile birlikte verildiğinde, klaritromisinin ortalama gastrik doku konsantrasyonları, klaritromisin + plaseboya göre ortalama 2 kat daha yüksektir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

14 gün süreyle 100 mg/kg/gün dozunda veya 1 ay süreyle 35 mg/kg/gün dozunda klaritromisine maruz kalan primatlarda klaritromisine atfolunacak hiç bir advers etki görülmedi. Benzer şekilde 1 ay süreyle 75 mg/kg/gün dozuna; 3 ay süreyle 35 mg/kg/gün dozuna veya 6 ay süreyle 8 mg/kg/gün dozuna maruz kalan sıçanlarda da hiç bir advers etki görülmedi. 50 mg/kg/gün dozunu 14 gün, 10 mg/kg/gün dozunu 1 ve 3 ay ve 4 mg/kg/gün dozunu 6 ay, advers etki görülmeksizin tolere eden köpekler, klaritromisine daha hassastılar. Yukarıda bahsedilen bu klinik çalışmalarda, toksik dozlarda beliren önemli klinik belirtiler;

kusma, zayıflık, gıda tüketiminde düşüş ile kilo almada düşüş, salivasyon, dehidrasyon ve hiperaktiviteyi içerir. 400 mg/kg/gün dozu uygulanan 10 maymundan ikisi 8'inci tedavi günü ölmüştür; 28 gün boyunca 400 mg/kg/gün klaritromisin uygulanan bazı yaşayan maymunlarda, bazı izole durumlarda sarı renkli feçes görülmüştür.

Bütün türlerdeki toksik dozlarda, primer hedef organı karaciğerdi. Bütün türlerde hepatotoksisite gelişimi, alkalın fosfataz, alanin ve aspartat amino transferaz, gammaglutamil transferaz ve/veya laktik dehidrogenazın serum konsantrasyonlarındaki erken artışlarıyla, tespit edilebilirdi. İlacın kesilmesi, bu spesifik parametrelerin konsantrasyonlarının normale dönüşü ile sonuçlandı.

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Kroskarmeloz Sodyum

Mikrokristalin Selüloz

Polivinilpirolidon

Koloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Talk

Film kaplama maddesi

Opadry 03B 22320 yellow (İndigo karmin, tartrazin, hidrokispropilmetilselüloz, polietilen glikol, titanyum dioksit)

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı 7 tabletlik blisterler. Her bir karton kutu 14 tablet içermektedir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

189/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 10.12.1998

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-