

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Klacid® 500 mg I.V. Enjektabl Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klacid® I.V. her flakonda 500 mg klaritromisin içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Çözücü ajan olarak laktobionik asit ve sodyum hidroksit liyofilize toz halinde bulunmaktadır. Toz, kullanımdan önce enjeksiyonluk su ile çözülür.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk liyofilize toz.

İntravenöz uygulama için 500 mg klaritromisin içeren enjeksiyonluk liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

Klacid® I.V. (İntravenöz Klaritromisin) aşağıdaki ağır enfeksiyonlarda, duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde parenteral terapinin gerektiği durumlarda endikedir.

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

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

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Klacid® I.V.'nin (İntravenöz Klaritromisin) tavsiye edilen dozu günlük 1.0 gramdır ve 2 eşit dozda, uygun bir intravenöz çözelti ile seyreltildikten sonra, 60 dakikalık bir sürenin üzerinde, enfüzyon olarak uygulanır. Klaritromisin İ.V. bolus veya intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Şu anda çocuklarda intravenöz klaritromisin uygulamasını destekleyen bilgiler mevcut değildir.

Mikobakteriyel enfeksiyonlu hastalarda doz

Her ne kadar bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda Klaritromisin İntravenöz'ün kullanımı ile ilgili veri yoksa da oral klaritromisinin HIV enfeksiyonlu hastalarda kullanımı ile ilgili veri mevcuttur. Yaygın veya lokalize enfeksiyonlarda (*M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chelonae*, *M.fortuitum*, *M.kansasii*), tavsiye edilen tedavi, yetişkinlerde ikiye bölünmüş doz olarak 1000 mg/gün'dür.

İntravenöz tedavi çok ağır hastalarda 2-5 gün ile sınırlandırılabilir ve hekim tarafından belirleneceği şekilde, mümkün olduğunda oral tedaviye geçilmelidir.

Kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan az böbrek bozukluğu olan hastalarda, klaritromisin dozu yarıya düşürülmelidir.

Enfüzyonda (uygulamada) kullanılacak çözeltinin hazırlanması

1) Klacid® I.V.'nin (İntravenöz Klaritromisin) başlangıç çözeltisini, 500 mg'lık flakona 10 ml Steril Enjeksiyonluk Su ilave ederek hazırlayınız. Diğer çözücüler, sulandırma esnasında çökelti oluşmasına sebep olabileceğinden, sadece Steril Enjeksiyonluk su kullanınız. Koruyucu veya inorganik tuzlar içeren çözücülerini kullanmayınız. İlaç bu şekilde hazırlandığında ortaya çıkan çözelti, etkili bir antimikrobiyal koruyucu içermektedir; hazırlanan çözeltinin beher ml'sinde 50 mg intravenöz klaritromisin bulunur.

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

2) Steril Enjeksiyonluk su ile sulandırılmış ilaç (500 mg/10 ml Enjeksiyonluk Su), aşağıdaki çözeltilerden birinin en az 250 ml'sine ilave edilerek tekrar seyreltilir ve enfüzyon olarak uygulanır:

Laktatlı Ringer Çözeltisi'nde %5 Dekstroz, 5% Dekstroz, Laktatlı Ringer, % 0,3 Sodyum Klorür'de % 5 Dekstroz, % 5 Dekstroz'da Normosol-M, % 5 Dekstroz'da Normosol-R, % 0.45 Sodyum Klorür'de % 5 Dekstroz ve % 0.9 Sodyum Klorür.

Sulandırılmış ilaç oda sıcaklığında (25 °C) saklanırsa 6 saat, 5 °C'de saklanırsa 48 saat içinde kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan sulandırılan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, kullanmadan önce, kullanım sırasındaki saklama koşulları ve süresi

kullanıcının sorumluluğundadır ve, sulandırma/seyreltme işlemi kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleşmediği sürece, normalde 2 °C – 8 °C’de 24 saatten uzun olmamalıdır.

İntravenöz Klaritromisin enfüzyon karışımına, çözeltinin kimyasal veya fiziksel stabilitesi üzerine etkisi tespit edilmeden, hiçbir ilaç veya kimyasal madde ilavesi yapılmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Klaritromisin I.V. makrolid antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonları, acil destekleyici önlemlerle tedavi edilmelidir.

Klaritromisinin aşağıdaki ilaçlardan biri ile beraber kullanılması kontrendikedir: Astemizol, sisaprid, pimozid, terfenadin, ergotamin, dihidroergotamin, lovastatin ya da simvastatin (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, ve 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, GEBELERDE 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 KLARİTROMİSİNİN, GEBELİK ÜRÜNÜNDE VE/VEYA EMBRİYO-FÖTAL GELİŞİMİNDE ADVERS ETKİLERİ TESPİT EDİLMİŞTİR (Bkz. Gebelik ve laktasyon).

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

Psödomembranöz kolit

Makrolidler dahil olmak üzere hemen hemen bütün antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit rapor edilmiştir ve hafiften yaşamı tehdit edinceye kadar çeşitli derecelerde olabilir. Dolayısıyla antibakteriyel ajanların uygulanmasından önce, diyareli hastalarda bu teşhisin değerlendirilmeye alınması önemlidir.

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, kalınbarsağın normal florasını değiştirir ve clostridia'nın 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. Psödomembranöz kolitin hafif vakaları, genellikle sadece ilacın kesilmesine yanıt verirler. Orta ve şiddetli durumlarda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein suplementasyonu ve *Clostridium difficile*'e karşı etkili bir antibakteriyel ilaç ile tedavi düşünülmelidir.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin şiddetlendiği bildirilmiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Klaritromisin başlıca karaciğer ve böbrek 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

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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Makrolid antibiyotikler

Klaritromisin ile linkomisin ve klindamisin arasında olduğu gibi diğer makrolid antibiyotikler ile de çapraz direnç olasılığı dikkate alınmalıdır.

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.

Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, yükselmiş sisaprid seviyeleri rapor edilmiştir. 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 da benzer etkiler görülmüştür (bkz. Kontrendikasyonlar).

Makrolidlerin; terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin seviyelerini arttırdıkları ve bu artışın kalp hastalarında zaman zaman QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (bkz. Kontrendikasyonlar). 14 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin (tabletleri) ve terfenadinin birlikte uygulanımı, terfenadinin asit metabolitinin serum seviyesinde 2 -3 katı artışla ve klinik olarak tespit edilebilir bir etkiye neden olmayan QT aralığının uzamasıyla sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergotamin/dihidroergotamin

Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve santral 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 ilaçların 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, rifabutın ve rifapentin:

Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyarıcıları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın 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 uyarıcılarının verilmesiyle amaçlanan terapötik aktivite bozulabilir.

Flukonazol: 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 metabolizmasının belirgin bir inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile, klaritromisin C_{maks} 'ı % 31, C_{min} 'i % 182 ve EAA %77 artmıştır. 14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş terapötik etkinliğinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30 - 60 ml/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. $CL_{CR} < 30$ ml/dak. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Klaritromisinin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri

Antiarritmikler

Klaritromisinin kinidin veya disopiramidle bir arada uygulanmasıyla Torsades de Pointes ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastaların, bu ilaçlar ile birlikte klaritromisin verilmesi sırasında QTc uzaması açısından elektrokardiyografiler ile izlenmesi gereklidir. Bu ilaçların serum düzeyleri klaritromisin tedavisi süresince 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 enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir veya düşünülmektedir:

Alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergo alkaloidleri, lovastatin, metilprednisolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (örn. varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin, fenitoin, teofilin ve valproat.

Teofilin veya karbamazepin'in klaritromisinle birlikte uygulanması kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede bir artışa neden olur.

Omeprazol: Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (C_{max} , AUC₀₋₂₄ 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 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 inhibitör maruziyetine yol açabilir. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile birlikte klaritromisin verildiği zaman bu ilaçların dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

Tolterodin:

Tolterodin'in öncelikli metabolizma yolu sitokrom P450'nin 2D6 izoformu (CYP2D6) aracılığı 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 uykululuk hali ve konfüzyon) bildirilmiştir. Hastaların artmış MSS farmakolojik etkileri açısından izlenmeleri önerilmektedir.

Diğer İlaç Etkileşimleri

Kolşisin

Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarıya-akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein'in (Pgp) bir substratıdır. Klaritromisin ve diğer makrolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolşisin birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibisyonu, kolşisin maruziyetinde artışa öncülük edebilir. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir (bkz. 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 eşzamanlı oral klaritromisin ve zidovudin uygulaması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Bu etkileşim, klaritromisinin süspansiyon formülü ile birlikte zidovudin veya dideoksinosin alan HIV enfeksiyonlu

pediatrik hastalarda görülmemektedir. Klaritromisin, yetişkin hastalarda eş-zamanlı olarak oral yoldan uygulanan zidovudinin absorpsiyonuyla etkileştiği görüldüğünden, bu etkileşim, klaritromisin intravenöz olarak uygulandığında büyük bir ihtimalle problem olmayacaktır.

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 atazanavir'in 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. Sakuinavir'in 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*).

Verapamil

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü(Kontrasepsiyon):

Klaritromisin I.V. gebe kadınlarda kullanım emniyeti kanıtlanmamıştır. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığımda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte intravenöz klaritromisin kullanımının emniyeti açıklanmamıştır.

Laktasyon Dönemi

Klaritromisin I.V.'nin emzirme döneminde kullanım emniyeti açıklanmamıştır. Klaritromisin anne sütüne geçer.

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 I.V. 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
Genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilgili durumlar*	Yaygın	enjeksiyon yerinin inflamasyonu aşırı hassasiyet flebit ağrı
Laboratuvar incelemeleri	Yaygın	karaciğer enzimlerinde artış

* Klaritromisin IV’ye spesifiktir.

Pazarlama sonrası deneyim

Klaritromisin birçok farklı formülasyonlar halinde kullanıma sunulmuştur. Table 2’de klaritromisin IV 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 anksiyete 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	işitme kaybı vertigo kulak çınlaması
Kardiyak bozukluklar ²	torsades de pointes elektrokardiyogram 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	Stevens - Johnson Sendromu toksik epidermal nekroliz ürtiker deri döküntüleri Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları	Miyalji Rabdomiyoliz ⁴
Böbrek ve üriner bozukluklar	interstisyel 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 alta 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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Hastalar

Her ne kadar intravenöz klaritromisinin bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili bilgi bulunmuyorsa da, oral klaritromisinin HIV enfeksiyonlu hastalarda kullanımı ile ilgili bilgi mevcuttur.

Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre yüksek klaritromisin dozları ile tedavi edilen bağışıklık sistemi bozuk hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla alakalı advers etkileri HIV hastalığının veya seyir eden hastalığın alta yatan belirtilerinden ayırt etmek genellikle zordur.

Günlük toplam 1000 mg'lık klaritromisin dozları ile tedavi gören bu erişkin hasta grubunda en sık görülen advers etkiler şunlardır: Bulantı, kusma, tat almada bozukluk, karın ağrısı, diyare, döküntü, flatulans, baş ağrısı, konstipasyon, işitme bozukluğu, SGOT ve SGPT'de artış. Daha az sıklıkla görülen yan etkiler dispne, uykusuzluk ve ağız kuruluğudur.

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda, laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi, belirli bir test için ciddi anormal değerlerin dışındaki değerlerin (örneğin aşırı yüksek veya aşırı düşük KLACID 500 mg IV.Enjektabl Flakon

limitler) analiz edilmesiyle yapılmaktadır. Bu kriterlere göre, günde 1000 mg klaritromisin alan hastaların %2 ila %3'ünde, SGOT (ALT) ve SGPT (AST) değerlerinde ciddi yükselme, akyuvarlar ve trombositlerde anormal düşme görülmüştür. Daha düşük orandaki hastalarda ise BUN düzeylerinde yükselme de görülmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde, Klacid® I.V. (İntravenöz Klaritromisin) uygulamasına son verilmeli ve diğer bütün uygun destekleyici tedaviler başlatılmalıdır.

Oral yolla aşırı miktarda klaritromisinin alınmasının, gastrointestinal semptomlar vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hasta 8 g klaritromisin almış mental durumda değişmeler, paranoid davranışlar, hipokalemi ve hipoksemi görülmüştür. Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisin plazma seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden anlamlı derecede etkilenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir. Kimyasal olarak, 6-0-metileritromisin A'dır.

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Mikrobiyoloji

Klaritromisin antibakteriyel etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozom alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini inhibe ederek gösterir.

Klaritromisin *in vitro* olarak hem standart bakteri suşlarına hem de klinik izolatlarına karşı mükemmel aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Klaritromisin, geniş bir yelpazedeki birçok aerob ve anaerob gram pozitif ve gram negatif organizmalara karşı etkilidir. Klaritromisinin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) genellikle eritromisinin MIC değerlerinden bir log₂ dilüsyon daha güçlüdür. Ayrıca *Mycobacterium avium* kompleks (MAC) organizmalarına da etkilidir. *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisid etki gösterir. Klaritromisinin bu etkisi asid pH'a nazaran, nötr pH'da daha güçlüdür.

In vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Helicobacter (Campylobacter) pylori*'ye karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. *In vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotiğin klinik olarak önem taşıyan mikobakteriyel türlere karşı önemli bir aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *In vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, pseudomonas türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer Gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisinin, aşağıdaki organizmaların suşlarına karşı, hem *in vitro* olarak hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu tespit edilmiştir (bkz. Terapötik endikasyonlar ve Pozoloji ve uygulama şekli):

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

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

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

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

Beta-laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerine etkisi bulunmamaktadır.

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

Helikobakter: *Helicobacter pylori*

Aşağıdaki *in vitro* bilgiler mevcuttur ancak **klirik önemi bilinmemektedir**. Klaritromisin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* aktivite göstermektedir; ancak, klaritromisinin 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*

Kampilobakter: *Campylobacter jejuni*

Ayrıca, 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. *Haemophilus influenzae*'ya karşı 14-OH klaritromisin, ana bileşiğe nazaran 2 kat daha etkilidir. Ancak, *Mycobacterium avium* kompleks izolatlarına karşı, klaritromisine nazaran 4-7 defa az aktiftir. *Mycobacterium avium* kompleksine karşı bu aktivitenin klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Klaritromisin çeşitli deneysel hayvan enfeksiyon modellerinde, eritromisinden iki ila on kat daha etkili bulunmuştur.

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 agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmektedir.

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

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

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Normal Bireyler

Tek dozluk bir klinik çalışmada, intravenöz klaritromisin 75, 125, 250 ve 500 mg'lık dozları 100 ml'lik enfüzyon çözeltisi ile 30 dakikalık ve 500, 750 ve 1000 mg'lık dozları 250 ml'lik enfüzyon çözeltisi ile 60 dakikalık bir sürede, gönüllülere uygulanmıştır. Ana ilacın ortalama pik konsantrasyonu (C_{maks}), 500 mg'dan sonra 5.16 mcg/ml ile 1000 mg'dan sonra (60 dakikalık enfüzyon) 9.40 mcg/ml arasında değişmiştir. 14-hidroksi metabolitin ortalama pik konsantrasyonu (C_{maks}) 500 mg'dan sonra 0.66 mcg/ml ile 1000 mg'dan sonra (60 dakikalık enfüzyon) 1.06 mcg/ml arasında değişmiştir.

Oral olarak uygulanan klaritromisin ile yapılan çalışmalar klaritromisinin, yaklaşık % 50'lik bir biyoyararlanım ile hızlıca emildiğini göstermiştir. Bu çalışmalar, klaritromisin konsantrasyonlarının santral sinir sistemi hariç bütün dokularda, dolaşımdaki konsantrasyonundan birkaç defa daha yüksek olduğunu göstermiştir. En yüksek konsantrasyonlar genellikle doku plazma oranının (T/P) 10'a 20 olduğu karaciğer ve akciğerde görülmüştür. 0.45-4.5 mcg/ml'lik bir insan plazma konsantrasyonunda, klaritromisinin protein bağlanması yaklaşık % 70'dir.

Ana ilacın ortalama terminal faz plazma yarı ömrü doza bağımlı olup 500 mg'dan sonra 3.8 saat ile 1000 mg'dan sonra (60 dak. enfüzyon) 4.5 saat arasında değişmiştir. 14-hidroksi metabolitin ortalama yarı ömrü yüksek dozlarda, aynı şekilde doza bağımlı artışlar göstermiştir ve 500 mg'dan sonra 7.3 saat ve 1000 mg'dan sonra (60 dak. enfüzyon) 9.3 saat arasında değişmiştir. Zaman eğrisine karşı konsantrasyon altındaki ortalama alan (EAA), ana ilaç için 500 mg dozdan sonra 22.29 saat. mcg/ml'lik ve 1000 mg dozdan sonra 53.26 saat mcg/ml'lik doza bağımlı lineer olmayan artışlar göstermiştir. 14-hidroksi metabolit için EAA, 500 mg'lık dozdan sonra 8.16 saat mcg/ml ile 1000 mg dozdan sonra (60 dk. enfüzyon) 14.76 saat mcg/ml arasında değişmiştir.

7 günlük farklı dozlarda yapılan dozlu bir klinik çalışmada, hastalara 100 ml'lik enfüzyon çözeltisi ile 125 mg ve 250 mg intravenöz klaritromisin 30 dakikalık bir sürede veya 250 ml'lik enfüzyon çözeltisi ile 500 mg ve 750 mg intravenöz klaritromisin 60 dakikalık bir sürede; 12 saat ara ile uygulanmıştır. Bu çalışmada, gözlenen klaritromisin ortalama kararlı durum pik konsantrasyonu C_{maks} , 500 mg ile 5.5'ten 750 mg doz ile 8.6 mcg/ml'ye yükselmiştir. Ortalama görünür terminal faz yarı ömrü 500 mg'lık dozun 60 dakikalık enfüzyonundan sonra 5.3 saat ve 750 mg'lık dozun 60 dakikalık enfüzyonundan sonra 4.8 saattir.

14-hidroksi metabolitin gözlenen ortalama kararlı durum C_{maks} değeri 500 mg doz ile 1.02 mcg/ml iken, 750 mg doz ile 1.37 mcg/ml'dir. Aktif metabolitin ortalama terminal faz yarı ömürleri 500 ve 750 mg doz grupları için sırasıyla 7.9 ve 5.4 saattir. Doza bağlı bir eğilime rastlanmamıştır.

Günde iki defa 250 mg dozunda pik kararlı durum plazma konsantrasyonuna 2 - 3 günde ulaşılır ve klaritromisin için ortalama 1 mcg/ml ve 14-hidroksiklaritromisin için 0.6 mcg/ml'dir. Ana ilaç ve metabolit için eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 3 - 4 saat ve 5 - 6 saattir. Günde iki defa 500 mg dozunda, klaritromisin ve hidrosillenmiş metaboliti için kararlı durum C_{max} değerine beşinci dozda ulaşılır. Beşinci ve yedinci dozlardan sonra klaritromisin için kararlı durum C_{max} ortalama 2.7 ile 2.9 mcg/ml ve hidrosillenmiş 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 hidrosillenmiş metabolitin görünür yarılanma ömürleri daha yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir. Klaritromisinin doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber, klaritromisinin doğrusal olmayan metabolizmasının daha yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

250 mg ve 1200 mg oral dozdan sonra, insan plazmasında ana metabolit, 0.5 mcg/ml ve 1.2 mcg/ml pik düzeyleriyle klaritromisinin 14-hidroksi (R) epimeridir. 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).

Klaritromisinin karaciğer fonksiyonu bozuk kişilerdeki kararlı durum konsantrasyonları normal kişilerdekinden farklı değildir. Mamafih bozuk karaciğer fonksiyonlu kişilerdeki 14-OH klaritromisin konsantrasyonları daha düşüktür. 14-OH klaritromisinin düşük derecede oluşumu, sağlıklı kişilerle mukayese edildiğinde karaciğer fonksiyonu bozuk kişilerdeki klaritromisinin böbrek klirensindeki artış ile, en azından kısmen denkleşmektedir.

Klaritromisin farmakokinetiği böbrek fonksiyonu bozuk kişilerde de değişikliğe uğramıştır. (bkz. Uyarılar / Önlemler, Kullanım Şekli ve Dozu).

Hastalar

Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. Serebrospinal sıvı penetrasyonu ile ilgili bilgi mevcut değildir. Yüksek intrasellüler konsantrasyonundan dolayı, doku konsantrasyonları, serum konsantrasyonlarından daha yüksektir. Doku ve serum konsantrasyonunda örnekler aşağıda gösterilmiştir.

Her 12 saatte bir 250 mg dozdan sonra KONSANTRASYON

Doku Tipi	Doku (mcg/g)	Serum (mcg/ml)
Bademcik	1.6	0.8
Akciğer	8.8	1.7

Mikobakteriyel Enfeksiyonu Olan Hastalar

Mikobakteriyel enfeksiyonlarda intravenöz klaritromisin kullanımına dair bilgi mevcut olmasa da, bu enfeksiyonlarda klaritromisin tabletlerin kullanımına dair farmakokinetik bilgiler mevcuttur.

HIV enfeksiyonu olan yetişkin hastalara uygulanan olağan 500 mg klaritromisin dozunu takiben gözlenen klaritromisin ve 14-OH klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerden elde edilene benzerdir. Ancak mikobakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için gerekli olabilen daha yüksek dozlarda, klaritromisin konsantrasyonları olağan dozlarda gözlenenden çok daha yüksek olabilir. 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.

5.3 Klinik öncesi Güvenlilik Verileri

Akut Toksikite

İki ayrı çalışmada, farelerdeki intravenöz klaritromisinin LD₅₀ değeri 184 mg/kg ve 227 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu, sıçanlardaki LD₅₀ değerinden bir kaç kat daha yüksektir (64 mg baz/kg). Bu değerler, farelere diğer yollarla uygulama sonucu elde edilenlerden daha düşüktür. Her iki türde de toksisite belirtileri hareket azalması, ataksi, sıçramalar, titremeler, dispne ve konvülsiyonlardır.

LD₅₀'nin 184 mg/kg olarak elde edildiği fare çalışmasında hayatta kalanlarda yapılan histopatolojik incelemeler ve otopsi klaritromisin I.V. uygulamasına bağlı olarak hiç bir değişikliğin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, diğer fare ve sıçan çalışmalarında, hemen ölen bazı hayvanların akciğer loblarında yama tarzında veya diffüz koyu kırmızı renklenme ile birlikte pulmoner ödem gibi gözle görülür bulgular vardır. Toksikitenin tam türü tayin edilememiştir.

Akut toksisite belirtileri santral sinir sistemi etkisini göstermekle birlikte, gross otopsi bulguları, bazı fare ve sıçanlarda pulmoner değişiklikler ortaya çıkarmıştır.

Akut Ven İritasyonu

Klaritromisin IV çözeltileri, tavşanların marjinal kulak veninde ven iritasyonu oluşturma potansiyeli yönüyle değerlendirilmiştir. Bu çalışma yüksek konsantrasyonlarda (7.5 - 30 mg/baz/ml) tek doz uygulamanın hafif irite edici olduğunu kanıtlamıştır.

Subakut Toksikite

Subakut intravenöz toksisite çalışmaları sıçanlarda 15, 50 ve 160 mg/kg/gün ve maymunlarda 5, 15 ve 40 baz/kg/gün dozlarında bir aydan fazla süreyle uygulanmıştır. Sıçanlarda (20 - 640 mg/kg/gün aralığı) ve maymunlarda (5 - 80 mg/kg/gün aralığı) doz aralığı bulma çalışmalarında kullanılan en yüksek dozların sistemik olarak karaciğer, safra kesesi ve böbreklere toksik olduğu bulunmuştur. Bunlar, klaritromisinin oral yolla uygulandığı çalışmalarda tespit edilen hedef organlarla aynıdır.

Sırasıyla 160 mg/kg ve 40 mg/kg dozların uygulandığı sıçan ve maymunlar üzerinde yapılan bir aylık çalışmalarda ciddi ven iritasyonu oluşumu, hedef organ toksisitesini açıkça tespit etmeye yeterli derecede yüksek dozların kullanımını engellemiştir. Bu durum, infüzyon hacmini artırma ve infüzyon hızını azaltmak yoluyla dozun maksimize edilme çabalarına karşın ortaya çıkmıştır.

Bir aylık subakut çalışmalarla sıçanlar ve maymunlarda tayin edilen etkisiz dozaj sırasıyla 50 ve 15 mg/kg/gün'dür ve bu sonuç daha yüksek dozlarda ven iritasyonu oluşması nedeniyledir.

Mutajenite

Klaritromisin'in mutajenite potansiyelini değerlendirmek için hem aktive edilmemiş hem de sıçan-karaciğer-mikrozomlar aktive edilmiş test sistemleri (Ames Testi) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, 25 mcg/petri'lik veya daha az ilaç konsantrasyonlarında hiç bir mutajenite potansiyelini gösteren delile rastlanmadı. 50 mcg'lık konsantrasyonda ilaç test edilen bütün suşlar için toksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Laktobionik asit
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Klaritromisin I.V. sadece steril enjeksiyonluk suyla çözündürülmelidir. Diğer çözücüler, sulandırma esnasında çökelti oluşmasına neden olabileceğinden sadece steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır. İnorganik tuzlar veya koruyucu içeren çözücüler kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü flakon + enjeksiyonluk su için 48 ay (4 yıl)'dır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Sulandırılmış Klacid® I.V. oda sıcaklığında 24 saat, 5 °C'de 48 saat saklanabilir.
Enfüzyon için bir kez daha seyreltilen, Klacid® I.V. enfüzyon çözeltisi oda sıcaklığında 6 saat, 5 °C'de 48 saat saklanabilir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klacid® I.V. (50 mg/ml), lateks içermeyen bromobutil kauçuk tıpası olan (W4416/50), Igloo, alüminyum ve polipropilenden oluşan alüminyum flip-off üst kapaklı 15 ml'lik Ph. Eur. Tip I cam flakonlar içinde bulunur.

Klacid® I.V. (50 mg/ml), 15 ml'lik flakonlarda 500 mg klaritromisin ve laktobionik asit içeren, liyofilize toz ve 10 ml Steril Enjeksiyonluk Su içeren çözücü ampul ile birlikte satışa sunulmuştur.

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

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler ulusal mevzuat doğrultusunda imha edilmelidir.

Enfüzyonda kullanılacak çözeltinin hazırlanması için Madde 4.2'ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Ekinciler Caddesi, Hedef Plaza, No: 3
Kavacık – Beykoz, 34810 İstanbul

Tel : 0216 538 74 00

Faks : 0216 425 85 37

8. RUHSAT NUMARASI

98/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 06.12.1995

Son yenileme tarihi: 02.02.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-