Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/1/klacid-mr-500-mg-5-kont-sal-tableti
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J01FA09

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLACİD MR 500 mg Kontrollü Salım Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde :
Klaritromisin 500.0 mg

Yardımcı maddeler:
Anhidr Sitrik asit, sodyum aljinat, sodyum kalsiyum aljinat, laktoz, povidon R30, talk, stearik asit, magnezyum stearat, metilhidroksi propil selüloz, polietilen glikol, polietilen glikol 8000, titanyum dioksid, sarı boya E104 "Aluminium Lake", sorbik asit.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kontrollü salım tablet.
Günde bir defa doz uygulanmasını mümkün kılan 500 mg klaritromisin içeren sarı, oval şeklinde tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Klacid MR Kontrollü Salım Tablet aşağıda belirtilen endikasyonların tedavisinde kullanılır.

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

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

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

Yetişkinler için doz tablosu

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Uygulama sırasında doz azaltılması mümkün olmadığından, Klacid MR Tablet önemli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan az olan) kullanılmamalıdır. Bu hasta grubunda hemen salınan klaritromisin tabletlerinden yararlanılabilir (bkz. bölüm 4.3.Kontrendikasyonları). Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 – 60 ml/dak), günde en çok bir klaritromisin kontrollü salım tablet olacak şekilde doz %50 azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Pediyatrik popülasyon: Klacid MR Tablet çocuklara verilmemelidir. Çocuklarda kullanılmak üzere süspansiyon formları bulunmaktadır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Klacid MR Kontrollü Salım Tablet, makrolid antibiyotiklere karşı aşırı duyarlığı olan hastalarda kontrendikedir.

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

Klaritromisinin şu ilaçlardan biri ile beraber kullanılması kontrendikedir:

Astemizol, sisaprid, pimozid, 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 uyarları ve önlemleri

KLARİTROMİSİN, DİĞER ALTERNATİF TEDAVİLERDEN HİÇBİRİNİN UYGUN OLMADIĞI KLİNİK DURUMLAR HARİÇ, HAMİLELERDE KULLANILMAMALIDIR. EĞER BU İLAÇ ALIMI ESNASINDA HAMİLELİK OLUŞURSA HASTA FETUSUN UĞRAYACAĞI POTANSİYEL ZARARLAR KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLMELİDİR.

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 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 böbrekle 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. 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.

Laktoz:

KLACID-MR tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum:

KLACID-MR tabletler sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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, terfenadin metabolizmasını etkileyerek terfenadin seviyelerini artırdıkları ve bu artışın kalp hastalarında zaman zaman QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes gibi kardiyak aritmilerle sonuçlandığı bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3.Kontrendikasyonları). Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergotamin/Dihidroergotamin:

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

<u>Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri</u>

Aşağıdaki ilaçlar dolaşımdaki klaritromisin konsantrasyonları üzerinde bilinen veya şüpheli etki gösterir; klaritromisin doz ayarlaması veya alternatif tedaviye geçiş gerekli olabilir.

Efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin:
Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyaranları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutin ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(R)-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 uyaranlarının verilmesiyle amaçlanan terapötik aktivite bozulabilir.

Flukonazol: 200 mg flukonazol ile günde 2 kere 500 mg klaritromisinin birlikte uygulanması sonucu, klaritromisin ortalama kararlı durum C_{min} ve eğri altında kalan alan (EAA) artmış olmasına rağmen, 14-hidroksiklaritromisinin kararlı durum

konsantrasyonu önemli derecede etkilenmemiştir.
21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (Cmin) 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: Klaritromisinin ritonavir ile birlikte uygulanması sonucu klaritromisin metabolizması belirgin bir şekilde inhibe olur; C_{maks}, C_{min} ve EAA değerlerinde belli oranlarda artış görülür. 14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumu tamamen inhibe olur. Böyle bir durumda, klaritromisinin geniş terapötik penceresinden dolayı, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CL_{CR} 30 - 60 ml/dak. olan hastalarda günde en fazla 1 adet kontrollü klaritromisin tablet kullanımını sağlayacak şekilde, klaritromisin dozu %50 azaltılmalı, CL_{CR} < 30 ml/dak. olan şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda ise, istenilen doz düşüklüğünün sağlanması Klacid MR ile mümkün olmadığından, Klacid MR (kontrollü salım tablet) kullanılmamalıdır. 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Klaritromisinin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkileri

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

CYP3A-kaynaklı Etkileşimler

CYP3A'yı inhibe ettiği bilinen klaritromisin ile öncelikli olarak CYP3A tarafından metabolize edilen bir ilacın birlikte verilmesi, bu ilaçların konsantrasyonlarında hem terapötik ve hem de advers etkilerin artışına veya uzamasına yol açabilecek artışlara neden olabilir. CYP3A enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenlik sınırına sahipse (örneğin karbamezapin) ve/veya substrat bu enzim tarafından geniş çaplı olarak metabolize ediliyorsa, diğer ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eğer mümkünse, CYP3A tarafından öncelikli olarak metabolize edilen ilaçların serum konsantrasyonları klaritromisin alan hastalarda yakından izlenmeli ve doz ayarlaması düşünülmelidir. Aşağıdaki ilaçların veya ilaç sınıflarının aynı CYP3A enzimi tarafından metabolize edildiği bilinmektedir veya düşünülmektedir:
Alfentanil, bromokriptin, alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (örneğin varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin, fenitoin, heksobarbital, teofilin ve valproat.
Teofilin ve karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede bir artışa neden olur.

Omeprazol: Birlikte uygulandıklarında, klaritromisinin ve omeprazolün plazma konsantrasyonlarında artış olabilirse de, doz ayarlamasına gerek yoktur. Ayrıca klaritromisin ve omeprazol birlikte uygulandığında, dilde geçici renk değişikliği görülmüştür. Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları (Cmax, AUC0-24 ve t1/2 sırası ile %30, %89 ve %34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

Ranitidin bizmut sitrat: Klinik olarak önemsiz olmakla birlikte, ranitidin bizmut sitrat ile klaritromisinin birlikte uygulanması ranitidin, bizmut ve 14-hidroksiklaritromisinin plazma konsantrasyonlarının artışı ile sonuçlanmıştır.

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil:
Fosfodiesteraz inhibitörlerin herbiri, en azından kısmi olarak, CYP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir. Klaritromisinin sildenafil, tadalafil veya vardenafil ile birlikte verilmesi artmış fosfodiesteraz inhibitor maruziyetine yol açabilir. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile birlikte klaritromisin verildiği zaman bu ilaçların dozlarının azaltılması düşünülmelidir.

Tolterodin:
Tolterodin'in öncelikli metabolizma yolu sitokrom P450'nin 2D6 izoformu (CYP2D6) aracılığı iledir. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı iledir. Bu topluluk alt grubunda CYP3A'nın inhibisyonu anlamlı derecede yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına yol açar. Tolterodin dozajındaki bir düşüş CYP3A inhibitörleri, örneğin CYP2D6'yı zayıf metabolize eden toplulukta klaritromisin kullanımı, varlığında gerekli olabilir.

Triazolobenzodiazepinler (örneğin, alprazolam, midazolam, triazolam)
Midazolam klaritromisin tablet (500 mg/günde 2 kez) ile birlikte verildiğinde, midazolamın AUC değeri intravenöz uygulamadan sonra 2,7 kat ve oral 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 temasında 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 sürekli olarak oral klaritromisin ve zidovudin uygulanması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Çocuklarda böyle bir reaksiyon rapor edilmemiştir.

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*).

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

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/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Klaritromisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi:
Klacid MR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Klaritromisin anne sütüne geçer. Bu nedenle emziren annelerde önerilmemektedir.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klaritromisinin araç ve 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 ≥ 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. Table 2'de klaritromisin MR da 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 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 hastalardaki advers etkiler: Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisinin yüksek dozları ile tedavi edilen bağışıklık

sistemi bozuk hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla alakalı advers etkileri HIV hastalığının veya seyir eden hastalığın altta yatan belirtilerinden ayırt etmek genellikle zordur.

Laboratuar Bulgularında Değişiklikler

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibiyotikler - Makrolidler
ATC kodu: J01FA09

Klacid MR (klaritromisin) bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir. Kimyasal olarak 6-0-metileritromisin A'dır.

Klaritromisin antibakteriyel etkisini duyarlı bakterinin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini inhibe ederek gösterir.

14-OH klaritromisin metaboliti klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktivitesi sayesinde *Haemophilus influenza*'ya karşı ana bileşiğe nazaran 2 kat daha etkilidir.

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

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

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

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

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

Beta-laktamaz üretiminin klaritromisinin aktivitesi üzerine bir etkisi yoktur.

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

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

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

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

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

Gram-negatif anaeroblar: *Bacteroides melaninogenicus.*

Spiroketler: *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum.*

Kampilobakterler: *Campylobacter jejuni.*

Duyarlılık Testleri

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

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

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

5.2. Farmakokinetik Özellikler

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

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

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

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

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Klaritromisin doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Kararlı durumda 14-hidroksiklaritromisin düzeyleri klaritromisin dozuyla orantılı olarak artmaz ve klaritromisin ve hidroksillenmiş metabolitinin görünür yarılanma ömürleri daha yüksek dozlarda daha uzun olma eğilimindedir. Klaritromisinin doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber, klaritromisinin doğrusal olmayan metabolizmasinin 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 klaritromisinin sistemik klerensi yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, 14-OH metabolitinin kararlı durum konsantrasyonları karaciğer yetmezliği olan olguların grubunda belirgin ölçüde daha düşüktür. Ana bileşiğin 14-hidroksilasyon yoluyla metabolik klerensindeki bu azalma, ana ilacın renal klerensindeki artışla kısmen dengelenmekte ve sonuçta ana ilaç için, karaciğer

yetmezliği olan ve sağlıklı bireylerde kıyaslanabilir kararlı durum düzeyleri ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan ama böbrek fonksiyonu normal bireylerde doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir.

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut, subkronik ve kronik toksisite: Oral olarak klaritromisin uygulanan fare, sıçan, köpek ve/veya maymunlarda çalışmalar yapılmıştır. Uygulama süresi, 6 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, alkalin fosfataz, alanin ve aspartat amino tranferaz, gamma-glutamil transferaz ve/veya laktik dehidrogenazın serum konsantrasyonlarındaki erken artışlarıyla, tespit edilebilirdi. İlacın kesilmesi, bu spesifik parametrelerin konsantrasyonlarının normale dönüşü ile sonuçlandı.

Çeşitli çalışmalarda daha az etkilenen organlar, mide, timus ile diğer lenf dokuları ve

böbreklerdi. Terapötik dozlara yakın dozları takiben, konjonktival enfeksiyon ve göz yaşı akması sadece köpeklerde görüldü. 400 mg/kg/gün'lük yoğun dozda, bazı köpekler ve maymunlarda, korneal donukluk ve/veya ödem görüldü.

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

Wistar (po) ve Spraque-Dawley (po ve IV) sıçanlarında iki teratojenite çalışması, Yeni Zelanda tavşanlarında bir çalışma ve sinomolog maymunlarda bir çalışma, klaritromisinden kaynaklanan bir teratojenite göstermemiştir. Sadece, benzer dozlarda ve benzer koşullarda Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan ilave bir çalışmada, istatiksel olarak önemsiz 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, klaritromisinin bu çok yüksek dozlarına böylesine uzun süre maruz kalmaktan dolayı erkek fertilitesinde fonksiyonel bir bozukluğa rastlanmadı.

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

6. Farmasötik ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Anhidr sitrik asit
Sodyum aljinat
Sodyum kalsiyum aljinat
*Laktoz
Povidon R30
Talk
Stearik asit

Magnezyum stearat
Metilhidroksi propil selüloz 6cps
Polietilen glikol 400
Polietilen glikol 8000
Titanyum dioksid (E711)
Dye Yellow (Kinolon sarısı) E104
Aluminyum lak
Sorbik Asit
**Etanol
**Saf su
* Klaritromisin miktarı etkin maddenin potensine göre değişebilir. Teorik tablet ağırlığının sağlanmasında, laktoz klaritromisin miktarına göre ayarlanır.
** Kurutma prosesi esnasında giderilir.

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ^{0}C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kutusunda muhafaza ediniz. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir tablette 500 mg klaritromisin içerir. Bir kutuda 7 tablet, 14 tablet ve 20 tablet olmak üzere üç şekilde satışa sunulmuştur. Alüminyum folyo ile PVC/PVDC'den oluşan blister ambalaj; kutu; prospektüs

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

Abbott Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Ekinciler Cad. Hedef Plaza Kat 6
Kavacık – Beykoz 34810 İstanbul
Tel: 0 216 538 74 00
Fax: 0 216 425 85 37

8. RUHSAT NUMARASI

122/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 05.07.2007

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-