

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEKLARİT 250 mg/5 ml Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Granül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde :

Klaritromisin 250.0 mg (5 ml'sinde)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Oral Süspansiyon;

Toz :

Karakteristik kokulu (muz), beyaz - krem granül.

50 ml'lik Süspansiyon :

Etiketinde belirtildiği şekilde su ile sulandırıldığında homojen görünüşlü, karakteristik kokulu (muz) kremimsi beyaz renkli süspansiyon.

100 ml'lik Süspansiyon :

Etiketinde belirtildiği şekilde su ile sulandırıldığında homojen görünüşlü, karakteristik kokulu (muz) kremimsi beyaz renkli süspansiyon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

DEKLARİT Oral Süspansiyon aşağıdaki durumlarda, duyarlı organizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

1. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan farenjit, tonsilit ve akut maksiler sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları.

2. *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydophila pneumoniae*'den kaynaklanan pnömoni, kronik bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları.

3. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*'den kaynaklanan akut otitis media.

4. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*'ten kaynaklanan impetigo, folikülit, selülit, erizipel, abseler gibi komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (abseler genellikle cerrahi drenaj gerektirir).

5. Klaritromisin, *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 endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve Uygulama Sekli

##### Pozoloji:

DEKLARİT Oral Süspansiyon (250 mg/5 ml) çocuklarda tavsiye edilen dozu günde iki defa 7,5 mg/kg olup mikobakteriyel olmayan enfeksiyonlar için maksimum doz günde iki defa 500 mg'dır. Dozajı belirlemek için aşağıdaki tablo yol gösterici olabilir:

#### ÇOCUKLARDA DEKLARİT SÜSPANSİYON (250 mg/5 ml) DOZ TAYİNİ

##### Vücut ağırlığına göre KAŞIK DOZ TABLOSU

| Vücut Ağırlığı* | Günde 2 kez uygulanan standart kaşık dozu (2.5 ml'lik kaşık) | Doz      |
|-----------------|--|----------|
| 8-11 kg         | ½ kaşık  | 62.5 mg  |
| 12-19 kg        | 1 kaşık  | 125 mg   |
| 20-29 kg        | 1 + ½ kaşık  | 187.5 mg |
| 30-40 kg        | 2 kaşık  | 250 mg   |

\* vücut ağırlığı (kg) esas alınarak hazırlanmıştır.

##### *Mikobakteriyel Enfeksiyonları Olan Hastalarda Dozaj*

Yaygın veya lokalize mikobakteriyel enfeksiyonları olan çocuklarda (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), önerilen doz, günde iki doza bölünmüş olarak 15 – 30 mg/kg klaritromisindir.

Klinik yarar gösterildiği sürece klaritromisin tedavisine devam edilmelidir. Başka antimikobakteriyel ajanların ilave edilmesi yararlı olabilir.

**MİKOBAKTERİYEL ENFEKSİYONLARI OLAN PEDİYATRİK  
HASTALAR İÇİN DOZ TAYİNİ**

**Vücut Ağırlığına Göre**

**KAŞIK DOZ TABLOSU**

| Ağırlık* | Günde 2 kez uygulanan standart kaşık dozu (5 ml'lik kaşık) |          |
|----------|--|----------|
|          | 15 mg/kg   | 30 mg/kg |
| 8-11     | ½ kaşık  | 1 kaşık  |
| 12-19    | 1 kaşık  | 2 kaşık  |
| 20-29    | 1 ½ kaşık  | 3 kaşık  |
| 30-40    | 2 kaşık  | 4 kaşık  |

\*Ağırlığı ortalama < 8 kg olan çocuklarda doz miktarı günde ortalama kg başına 15 – 30 mg olacak şekilde kg'a göre düzenlenmelidir.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

Normal tedavi süresi, ilgili patojene ve hastalığın şiddetine bağlı olarak 5 ila 10 gün arasındadır.

**Uygulama şekli**

Sulandırılmış ilaç aç veya tok karnına verilebilir; ayrıca sütle de alınabilir.

**Süspansiyonun Hazırlanması**

1. Açmadan önce şişeyi iki-üç kez sallayınız.
2. Şişeye, şişe üzerindeki işaret çizgisini geçmeyecek şekilde bir miktar kaynatılıp soğutulmuş su ilave edip, kuvvetlice çalkalayınız.
3. Birkaç dakika bekleyiniz. Sıvının düzeyi alçalacaktır. İşaret çizgisine kadar tekrar su ile tamamlayınız ve bu suretle elde edilen süspansiyon iyice homojen oluncaya kadar yeniden çalkalayınız.

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

Hazırlanmış süspansiyondaki klaritromisin konsantrasyonu 5 ml'de 250 mg'dır.



### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan az olan çocuklarda klaritromisin dozu yarıya düşürülmelidir. Örneğin günde bir defa 250 mg'a kadar veya daha şiddetli vakalarda günde 2 defa 250 mg. Bu hastalarda tedavi süresi 14 günü geçmemelidir. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatle uygulanmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında, beraberinde karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın, dozun azaltılması veya doz aralarının uzatılması uygun olabilir.

### 4.3. Kontrendikasyonları

DEKLARİT Oral Süspansiyon, makrolid antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klaritromisinin su 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 uyarıları ve önlemleri**

DEKLARİT Oral Süspansiyon ergenlik çağını aşan hastalarda kullanılacağında, eğer gebelik mevcut veya şüpheleniliyorsa, hekim tarafından yarar / risk faktörleri özenle tartılmalıdır.

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 hayatı tehdit eden dereceye kadar uzanabilir. Dolayısıyla, antibakteriyel ajanların uygulanmasından önce, diyaresi bulunan 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 barsağın normal florasını değiştirir ve klostridyumların aşırı üremesine sebep olabilir. Çalışmalar, *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksinin antibiyotiğe bağlı kolitin esas nedeni olduğunu göstermiştir.

Psödomembranöz kolit teşhisi konulduktan sonra tedaviye yönelik önlemler başlatılmalıdır. Hafif derecede psödomembranöz kolit vakaları genellikle sadece ilacın kesilmesine yanıt verirler. Orta ile şiddetli durumlarda sıvı, elektrolit tedavisi, protein desteği ve *Clostridium difficile* kolitine karşı etkili bir antibakteriyel ilaçla tedavi uygulanmalıdır.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin şiddetlendiği bildirilmiştir.

### ***Böbrek ve karaciğer yetmezliği***

Klaritromisin başlıca karaciğer tarafından atılır. Dolayısıyla bozuk karaciğer fonksiyonlu hastalara klaritromisin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatle uygulanmalıdır. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında, beraberinde karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın, dozun azaltılması veya doz aralarının uzatılması 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).

### ***Çapraz rezistans***

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) kullanımını değerlendirilmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımını ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

**Sisaprid ve pimozid ile birlikte kullanım:** Klaritromisin sisaprid ile birlikte uygulandığında, sisaprid seviyeleri yükselebilir. Bu durum özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ile ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin pimozid ile birlikte kullanıldığında da benzer etkiler ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonları).

**Torsades de Pointes:** Makrolidler, terfenadin ile uygulandıklarında, terfenadin seviyeleri yükselebilir ve terfenadin metabolizması etkilenir. Bu etkilenme sonucu kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade de Pointes dahil kardiyak aritmiler gelişebilir (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.

#### **Ergotamin/dihidroergotamin:**

Pazarlama sonrası raporlarda klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin eş zamanlı uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğuna işaret edilmektedir. Klaritromisin ve 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, rifabutın ve rifapentin:**

Sitokrom P450 metabolizma sisteminin kuvvetli uyanları, örneğin efavirenz, nevirapin, rifampisin, rifabutın ve rifapentin klaritromisinin metabolizmasını hızlandırabilir ve böylece mikrobiyolojik olarak aktif olan 14(R)-hidroksi-klaritromisini (14-OH-klaritromisin) arttırarak klaritromisinin plazma seviyelerini düşürür. Klaritromisin ve 14-OH-klaritromisinin mikrobiyolojik aktiviteleri farklı bakteriler için farklılık gösterir. Klaritromisin ile birlikte enzim uyanlarının 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<sub>min</sub>) 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 uygulandığı bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyonla sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanmasıyla klaritromisin C<sub>maks</sub> %31, C<sub>min</sub> %182 ve EAA %77 artmıştır. 14-[R]-hidroksikla-ritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş terapötik aralığı nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CLCR < 30-60 ml/dak. olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CLCR < 30 ml/dak. olan hastalarda doz %75 azaltılmalıdır. Günde 1 g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

### **Klaritromisinin 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 elektrokardiyografi 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 kuşkulaniılmaktadır: 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. Teofilin veya karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması, ilaçların kan seviyelerinde orta derecede ama istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0.05$ ) bir artışa neden olur.

Teofilin kullanan hastalarda klaritromisin kullanımı, teofilinin serum konsantrasyonlarında artış ile ilgili olabilir. Yüksek doz teofilin kullanan ya da tedavi öncesi teofilin konsantrasyonu üst terapötik sahada bulunan hastalarda serum teofilin konsantrasyonlarının gözlenmesi düşünülmelidir.

**Omeprazol:** Sağlıklı erişkin kişilere klaritromisin (500 mg/8 saatte bir) omeprazol (40 mg/gün) ile kombine edilerek verilmiştir. Omeprazolün sabit durum plazma konsantrasyonları ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  ve  $t_{1/2}$  sırası ile %30, %89 ve %34) klaritromisinin eş zamanlı verilmesi ile yükselmiştir.

Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

#### **Sildenafil, tadalafil ve vardenafil:**

Fosfodiesteraz inhibitörlerin 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 ile dir. Fakat, CYP2D6'si bulunmayan bir alt grup topluluk için tespit edilmiş olan metabolizma yolu CYP3A aracılığı ile dir. 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, 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 gözlemiştir. Hastalar digoksin ve klaritromisini birlikte kullanırlarken serum digoksin konsantrasyonları dikkatli izlenmelidir.

**Zidovudin:** Klaritromisin tablet ve zidovudinin HIV ile enfekte erişkin hastalarda eşzamanlı olarak kullanımı zidovudinin kararlı durum konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanabilir. Bugüne kadar Klaritromisin Pediyatrik Süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideoksinozin alan HIV ile enfekte pediyatrik hastalarda bu etkileşim görülmemiştir.

### **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 düşünölmelidir (bkz. ÖNLEMLER, *İlaç Etkileşimleri*).

### **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):

Klaritromisin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### Gebelik dönemi:

DEKLARİT Oral Süspansiyon 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

DEKLARİT Oral Süspansiyonun emniyet profili 250 mg tablet ile yetişkinlerde görülene benzerdir.

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<br>tad değişikliği   |
| Gastrointestinal bozukluklar | Yaygın | diyare<br>kusma<br>abdominal ağrı (karın ağrısı)<br>dispepsi bulantı |
| Laboratuvar incelemeleri     | Yaygın | karaciğer enzimlerinde artış   |

## Pazarlama Sonrası Gözlemler

Klaritromisin birçok farklı formülasyonlar halinde kullanıma sunulmuştur. Table 2’de klaritromisin süspansiyon 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.

| <b>Tablo 2</b><br><b>Pazarlama sonrası gözlemlerden elde edilen istenmeyen etkiler</b> |  |
|--|--|
| <b>Sistem Organ Sınıfı</b>   | <b>İstenmeyen Etkiler</b>  |
| Enfeksiyonlar ve enfeksiyonlar   | oral kandidiyazis  |
| Kan ve lenf sistemi bozuklukları   | lökeni<br>trombositopeni   |
| Bağışıklık sistemi bozuklukları  | alerjik reaksiyonlar<br>anafilaksi   |
| Metabolizma ve beslenme Bozuklukları <sup>1</sup>                                      | hipoglisemi  |
| Psikiyatrik bozukluklar  | psikotik bozukluk<br>halüsinasyonlar yönelim bozukluğu<br>konfüzyon depersonalizasyon depresyon<br>anksiyete uykusuzluk kötü rüyalar |
| Sinir sistemi bozuklukları   | konvülsiyon<br>baş dönmesi<br>tad alma duyusunun kaybı koku alma duyusunun kaybı dysgeusia (Dizgözi)<br>parosmi                      |
| Kulak ve labirent (iç kulak) bozuklukları  | işitme kaybı<br>vertigo<br>kulak çınlaması   |
| Kardiyak bozukluklar <sup>2</sup>  | torsades de pointes<br>elektrokardiyogram QT uzaması<br>ventriküler taşikardi  |
| Gastrointestinal bozukluklar   | akut pankreatit<br>glosit stomatit<br>dil renginde değişim diş renginde bozulma  |

|  |   |
|--|---|
| Hepatobiliyer bozukluklar <sup>3</sup> | hepatik bozukluk<br>hepatit<br>kolestatik hepatit kolestatik sarılık<br>sarılıkla seyreden hepatoselüler<br>hepatik disfonksiyon(karaciğer fonksiyon bozukluğu) |
| Cilt ve sübkütan doku bozuklukları     | Stevens - Johnson Sendromu<br>toksik epidermal nekroliz ürtiker<br>deri döküntüleri<br>Eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)  |
| Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları   | Miyalji<br>Rabdomiyoliz <sup>4</sup>  |
| Böbrek ve üriner bozukluklar           | interstisyel nefrit   |
| İncelemeler                            | serum kreatinin artışları<br>karaciğer enzimlerinde artış   |

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

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

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

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

**Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Pediyatrik Hastalar:** Mikobakteriyel enfeksiyonlar için uzun süre klaritromisinin yüksek dozları ile tedavi edilen AIDS hastaları veya bağışıklık sistemi bozuk diğer hastalarda, olasılıkla klaritromisin uygulamasıyla alakalı advers etkileri altta yatan HIV hastalığının veya seyir eden hastalığın belirtilerinden ayırt etmek genellikle zordur. 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. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Sınırlı sayıda pediyatrik AIDS hastası mikobakteriyel enfeksiyonlar için Klaritromisin Oral Süspansiyonla tedavi edilmiştir. Hastanın mevcut durumuyla ilgili olanlar hariç en sık bildirilen advers olaylar kulak çınlaması, sağırılık, kusma, bulantı, abdominal ağrı, purpurik döküntü, pankreatit ve amilaz artışıdır. Bu hastalar için laboratuvar değerleri, belirli bir test

için ciddi anormal düzeylerin (aşırı yüksek veya aşırı düşük sınırdaki olanlar) dışındaki değerlerin analiziyle değerlendirilmiştir. Bu kriterlere dayanarak < 15 mg/kg/gün dozunda klaritromisin alan bir pediatrik AIDS hastasında ciddi derecede anormal (yükselmiş) total bilirubin bildirilmiştir; 15 ila < 25 mg/kg/gün klaritromisin alan hastalardan bir tanesinde ciddi anormallikte SGPT, BUN ve trombosit sayısında ciddi azalma bildirilmiştir. Bu laboratuvar parametrelerine yönelik ciddi ölçüde anormal bu değerlerin hiçbiri en yüksek dozda ( $\leq 25$  mg/kg/gün) alan hastalarda bildirilmemiştir.

**Laboratuvar Bulgularında Değişiklikler:** Klinik açıdan önemli olabilecek laboratuvar bulgularındaki değişimler şunlardır:

**Karaciğer:** Yükselmiş SGPT (ALT) < %1, SGOT (AST) < %1, GGT < %1, alkalen 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

Aşırı miktarlarda klaritromisin alımının, gastrointestinal (mide – barsak ile ilgili) semptomları vermesi beklenebilir. Bipolar bozukluk öyküsü olan bir hastada 8 g klaritromisin almış ve mental durumda değişimler, 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

Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir.

Kimyasal adı 6-0 metileritromisin A'dır. Klaritromisin antibakteriyel etkisini, duyarlı bakterilerin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanma yoluyla protein sentezini baskılayarak gösterir.

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

**Mikrobiyolojisi:**

Klaritromisin, duyarlı bakterinin 50S ribozom alt ünitelerine bağlanarak antibakteriyel etkisini gösterir ve protein sentezini inhibe eder.

Klaritromisinin standart bakteri suşlarına ve klinik izolatlara karşı mükemmel *in vitro* aktivite göstermiştir. Geniş bir aerop ve anaerop Gram pozitif ve Gram negatif organizma yelpazesine karşı yüksek bir potansa sahiptir. Klaritromisinin minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) genellikle eritromisin MIC'larından bir log<sub>2</sub> dilüsyonu kadar daha güçlüdür.

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

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

Klaritromisinin bölüm 4.1. Terapötik endikasyonlar ve bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde tanımlandığı gibi aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* olarak ve klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir:

**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*

Tedaviden önce yapılan kültürlerde, 104 hastada *H. pylori* izole edilmiş ve klaritromisinin MIC değerleri tedaviden önce belirlenmiştir. Bunların arasında, dört hastada dirençli suşlar, iki hastada orta derecede duyarlı suşlar ve 98 hastada duyarlı suşlar bulunmuştur. Aşağıdaki *in vitro* veriler mevcuttur **ama bunların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.**



Klaritromisin, aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı in vitro olarak etkili olduğu gösterilmekle beraber klaritromisinin bu mikroorganizmaların neden olduğu klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenliği ve etkililiği 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-OHklaritromisindir. 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.

### **Duyarlılık Testleri**

Zon çaplarının ölçüldüğü kantitatif yöntemler antibiyotik duyarlılığının en hassas tahminlerini vermektedir. Önerilen bir işlemede duyarlılık testi için 15 mcg klaritromisin emdirilmiş diskler kullanılmaktadır; bu disk testindeki inhibisyon zon çapları ile klaritromisinin MIC değerleri aralarında korelasyon vardır. MIC 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 ülkeye veya bölgeye özğü bilgilere başvurunuz.

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

### Emilim:

İlk farmakokinetik veriler klaritromisin tablet formülasyonlarından elde edilmiştir. Bu veriler ilacın gastrointestinal (mide – barsak) kanaldan hızlı absorbe edildiğini ve klaritromisin 250 mg tabletin mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %50 olduğunu göstermektedir. Absorpsiyonun başlaması ve antimikrobiyal olarak aktif metabolit 14-OH-klaritromisin oluşması yemeklerle hafifçe gecikir ama biyoyararlanım derecesi ilacın tok karnına verilmesinden etkilenmez. Bu nedenle klaritromisin aç ya da tok karnına alınabilir.

Erişkin bireylerdeki tek dozluk bir çalışmada pediyatrik formülasyonun genel biyoyararlanımının tabletinkine eşit veya ondan az miktarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (her birinde dozaj 250 mg). Tabletle olduğu gibi, pediyatrik formülasyonun yemekle verilmesi absorpsiyonun başlamasında hafif bir gecikmeye yol açar ama klaritromisinin genel biyoyararlanımını etkilemez. Karşılaştırmalı klaritromisin C<sub>max</sub>, AUC ve T<sub>1/2</sub> değerleri (tokluk halinde) pediyatrik formülasyon için sırasıyla 0.95 mcg/ml, 6.5 mcg saat/ml ve 3.7 saat ve 250 mg tablet için (açlık halinde) sırasıyla 1.10 mcg/ml, 6.3 mcg saat/ml ve 3.3 saat olmuştur.

### Dağılım:

*In vitro* çalışmalar klaritromisinin insan plazmasında proteine bağlanma oranı, klinikte önem taşıyan konsantrasyonlar olan 0.45 ile 4.5 mcg/ml arasında ortalama %70 civarındadır.

Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. Serebrospinal sıvı penetrasyonu ile ilgili bilgi mevcut değildir. Doku konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha yüksektir. Klaritromisin, büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve safra aracılığında feçesle atılır. Önemli miktarda üriner yolla (idrarla) da atılır. Klaritromisinin böbrek klerensi doz miktarından bağımsız olup, normal glomerüler filtrasyon hızına yaklaşıp. Doku ve serum konsantrasyonlarından örnekler aşağıda sunulmuştur:

| <b>KONSANTRASYON</b>                  |                     |                       |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>(12 saatte bir 250 mg sonrası)</b> |                     |                       |
| <i>Doku Tipi</i>                      | <i>Doku (mcg/g)</i> | <i>Serum (mcg/ml)</i> |
| <i>Bademcik</i>                       | 1.6                 | 0.8                   |
| <i>Akciğer</i>                        | 8.8                 | 1.7                   |

### Biyotransformasyon:

Oral antibiyotik tedavisi gereken pediyatrik hastalarda, klaritromisin aynı süspansiyon formülasyonunun kullanıldığı erişkin bireylerde daha önce alınan sonuçlarla uyumlu bir farmakokinetik profille birlikte iyi bir biyoyararlanım göstermiştir. Sonuçlar, çocuklarda hızlı ve yaygın bir ilaç absorpsiyonu olduğunu göstermektedir. Absorpsiyonun başlamasındaki hafif bir gecikme dışında yiyeceklerin, ilacın biyoyararlanımı veya farmakokinetik profilleri üzerinde anlamlı bir etkisi yok gibi görünmektedir. Tedavinin beşinci gününde dokuzuncu dozdan sonra ana ilaç ve aktif metaboliti 14-OH klaritromisin için elde edilen farmakokinetik parametreler sırasıyla şöyledir:

Cmaks 4.60 mcg/ml ve 1.64 mcg/ml; EAA 15.7 mcg saat/ml ve 6.69 mcg saat/ml. Tmaks 2.8 saat ve 2.7 saat; eliminasyon yarı ömrü 2.2 ve 4.3 saat.

### Eliminasyon:

12 saatte bir verilen 250 mg oral dozun ortalama %20'si idrarda değişmemiş klaritromisin olarak atılır. 12 saatte bir verilen 500 mg dozdan sonra değişmemiş ana ilacın idrarla atılımı ortalama %30'dur. Ancak, klaritromisinin böbrek klerensi doz büyüklüğünden göreceli olarak bağımsızdır ve normal glomerüler filtrasyon hızı civarındadır. İdrarda bulunan majör metabolit 14-OHklaritromisin, 12 saatte bir uygulanan 250 mg veya 500 mg dozlarında, ilave bir %10 ila %15'lik miktardan sorumludur.

### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Klaritromisin doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Karaciğer Yetmezliği:

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

#### Böbrek Yetmezliği:

Klaritromisinin farmakokinetiği, çoklu 500 mg oral dozlar alan, böbrek fonksiyonu bozulmuş olgularda da değişiklik gösterir. Böbrek yetmezliği olanlarda klaritromisin ve 14-OH metabolitinin plazma düzeyleri, yarı ömrü, Cmaks ve Cmin değerleri normal bireylere göre daha yüksektir ve EAA daha büyüktür. Bu parametreler arasındaki farkın derecesi, böbrek

yetmezliğinin derecesi ile orantılıdır; böbrek yetmezliği ne kadar şiddetli ise fark o derecede anlamlıdır (Bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

#### Yaşlılarda:

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

#### Pediyatrik hastalarda:

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

Yapılan bir başka çalışmada, otitis media'lı hastaların orta kulak sıvısına klaritromisin penetrasyonu ile ilgili bilgiler edinilmiştir. 5'inci dozun (doz günde 2 defa 7.5 mg/ kg'dır ) alınmasından yaklaşık 2.5 saat sonra, klaritromisinin orta kulaktaki ortalama konsantrasyonu 2.53 mcg/sıvı, 14-OH metabolitinininki 1.27 mcg/g sıvı'dır. Ana ilaç ve 14-OH metabolitinin konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonlarının genellikle 2 katıdır.

### **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, alkalın fosfataz, alanin ve aspartat amino transferaz, 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 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, istatikselsel 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 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 uygulanıldığı 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. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi**

Silikon dioksit

Ksantan gam

Potasyum sorbat

Muz aroması

Sitrik asit

Titanyum dioksit

Maltodekstrin

Şeker

Kaplı granüle içeriği;

Karbomer

Povidon

Hidroksipropil metilselüloz ftalat

Hint yağı

### **6.2. Geçimsizlikler**

Mevcut değil.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Sulandırılmadan önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak kuru bir yerde saklayınız. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında sulandırıldıktan sonra aktivitesini 14 gün muhafaza eder.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Pilfer – proof emniyet çemberli beyaz HDPE kapak ve alüminyum conta ile kapatılmış, bal renkli cam şişe (Tip III).

50 ml’lik Süspansiyon:

Her bir karton kutu 1’er adet şişe ile 5 ve 2.5 ml’lik çift taraflı kaşık içermektedir.

100 ml’lik Süspansiyon:

Her bir karton kutu 1’er adet şişe ile 5 ve 2.5 ml’lik çift taraflı kaşık içermektedir.

\* Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

### **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.ř.

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

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

### **8. RUHSAT NUMARASI**

190/70

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 23.03.1999

Ruhsat yenileme tarihi: -

### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ:**

-