

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HELİPAK® 500+30+1000 mg TEDAVİ PAKETİ

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Klaritromisin	500 mg * ¹
Amoksisilin Trihidrat (1 g Amoksisiline eşdeğer)	1235,29 mg * ² (Eksez Doz (%5) içerir)
Lansoprazol Mikropellet* ¹ (Lansoprazol 30.00* ³)	370 mg* ³

*1: % 100 potens üzerinden hesaplanmıştır.

*2: 871 mcg/mg teorik potens üzerinden hesaplanmıştır.

*3: Lansoprazol mikropelletler kompozisyonlarında teorik olarak %8.11 Lansoprazol içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Klaritromisindeki yardımcı maddeler:

Sodyum Nişasta glikolat	68 mg
Sodyum Stearil Fumarat	17 mg
Etil Alkol	-----**

** : Yalnızca imalat işleminde kullanılır ve uçucu olduğundan nihai üründe yer almaz ve ağırlığı etkilemez.

Lansoprazol mikropelletdeki yardımcı maddeler:

Sodyum Lauril sülfat	0,015 mg
Sükroz	200,949 mg

Amoksisilin tablet için yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	50 mg
----------------------	-------

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

3. FARMASÖTİK FORM

Klaritromisin film kaplı tablet
Amoksisilin tablet
Lansoprazol mikropellet kapsül

Klaritromisin: Beyaz, oval, bikonveks, bir yüzü “MEGASİD” diğer yüzü 500 yazılı film kaplı tabletler görünümündedir.

Amoksisilin: Beyaz renkte, düzgün, düz kenarlı bikonveks, oval bir tarafı çentikli, diğer tarafı “alfoxil” baskılı tablet görünümündedir.

Lansoprazol: Beyazımsı-beyaz renkte, yabancı partiküller içermeyen küresel mikrogranüller içeren beyaz renkli kapsüller görünümündedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü form, *H.Pylori*'yi eradike etmek için *H.Pylori* enfeksiyonlu hastaların tedavisinde ve duodenal ülser tedavisinde (Aktif veya 1 yıllık duodenal ülser geçmişi) endikedir. *H.pylori* eradikasyonu duodenal ülserin tekrarlama riskini azaltır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen yetişkin dozu: Erişkinlerde, 30 mg lansoprazol, 500 mg klaritromisin ve 1000 mg amoksisilin günde 2 kez (Sabah ve akşam olmak üzere 12 saat ara ile) aç karnına birlikte alınması önerilir.

Önerilen uygulama süresi 7-14 gündür.

Uygulama şekli:

Her ilaç bölünmeden, bir miktar sıvı ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 mL/dak'dan az olan hastalarda lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin üçlü form kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde lansoprazol metabolizasyonu uzar. HELİPAK® 500+30+1000 mg tedavi paketindeki lansoprazol'den ötürü bu hastalar yakın gözlem altında tutulmalı ve günlük 30 mg dozun aşılmasına özen gösterilmelidir. Ciddi karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda doz azaltılması göz önüne alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

H.Pylori ile enfekte çocuklarda, lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin üçlü formun güvenilirlik ve etkililiği açıklanmamıştır. Bu nedenle kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda asemptomatik hepatik ve renal bozukluk olabilir. Bu hasta grubuna lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin üçlü formu uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Ciddi renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Formülasyonunda bulunan etkin maddelere (Amoksisilin, klaritromisin, lansoprazol) ve yardımcı maddelere, makrolid antibiyotiklere, penisilin türevlerine, sefalosporinlere duyarlı kişilerde kontrendikedir.

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formunun sisaprid, pimozid, astemizol, ergotamin, dihidroergotamin veya terfenadin ile beraber kullanılması kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.5). 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.

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formunun ergot türevleri ile birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz.bölüm 4.5). Lansoprazol atazanavir ile birlikte alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

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

Klaritromisinin ergot alkaloidleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin) ile beraber kullanılması ergot toksisitesine neden olabileceğinden kontrendikedir.

Klaritromisinin oral midazolam ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.

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

Hipokalemi (QT aralık uzaması riski) olan hastalara klaritromisin verilmemelidir.

Böbrek bozukluğu ile birlikte şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda klaritromisin kullanılmamalıdır.

Klaritromisin, rabdomiyolizi de içeren miyopati artışı riski sebebiyle, CYP3A4 ile büyük ölçüde metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler; lovastatin veya simvastatin) ile eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Kolşisinin renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda, klaritromisin (ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri) ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.5.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü form sadece belirtilen endikasyon için, belirtildiği şekilde kullanılmalıdır. Bu ambalajda bulunan ilaçlar, ayrı ayrı veya kombinasyon şeklinde, başka amaçlar için kullanılmamalıdır.

Tedavi esnasında mikotik organizmalarla ve bakteriyel patojenlerle süperenfeksiyon olasılığı gözardı edilmemelidir. Böyle durumlarda, lansoprazol, amoksisilin ve klaritromisin üçlü form uygulanması kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Klaritromisin

H. pylori enfeksiyonununun tedavi edilmesi için klaritromisin gibi herhangi bir antimikrobiyal tedavinin kullanılması, ilaca dirençli organizmaların artışına neden olabilir.

Klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında gebelik oluşursa hasta fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir. Tavsiye edilen maksimum insan dozları ile tedavi edilen insanlardan elde edilen serum seviyelerinin 2 – 17 katı plazma seviyelerini oluşturan dozlar uygulanan maymun, sıçan, fare ve tavşanlarda klaritromisinin hamilelik ürünü ve/veya embriyo-fetal gelişiminde advers etkileri tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.6.).

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

Klaritromisin ile triazolam ve intravenöz midazolam gibi triazolobenzodiazepinlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

QT uzaması riski nedeniyle, klaritromisin koroner arter hastalığı, şiddetli kalp yetmezliği, hipomagnezemi, bradikardi (<50 vuru/dk) durumunda ya da QT uzaması ile ilişkili diğer tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Koroner arter hastalığı olan hastalarda klaritromisin ile tedavinin sonuçlarının değerlendirildiği bir klinik çalışmada, klaritromisin almak üzere randomize edilmiş hastalarda, tedavi bitiminden bir yıl ya da daha fazla süre sonra, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış gözlenmiştir. Klaritromisin koroner arter hastalığının tedavisinde endike değildir. Risk artışının nedeni belirlenmemiştir. Bu riskin değerlendirildiği diğer epidemiyolojik çalışmalar değişken sonuçlara ulaşmıştır. Koroner arter hastalığı veya şüphesi olan hastalarda klaritromisin kullanmadan önce yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Klaritromisin konjenital ya da belgelenmiş kazanılmış QT uzaması ya da ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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. Klaritromisin ile karaciğer enzimlerinde artış ve sarılık ile ya da tek başına hepatosellüler ve/veya kolestatik hepatiti de içeren hepatik disfonksiyon bildirilmiştir. Bu hepatik disfonksiyon şiddetli olabilir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Bazı olgularda, ölümcül hepatik yetmezlik bildirilmiştir ve genellikle altta yatan şiddetli hastalık ve/veya eşzamanlı ilaç kullanımı ile ilişkilidir. Anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karında hassasiyet gibi hepatit belirti ve semptomları ortaya çıktığında klaritromisin hemen kesilmelidir.

Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. 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.). Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması gereken durumlarda hastalar kolşisin toksisitesi klinik belirtileri açısından gözlenmelidir. Kolşisin dozu, kolşisin ve klaritromisini birlikte alan tüm hastalarda azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Makrolid Antibiyotikler

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

Klaritromisin ile diğer ototoksik ilaçlar ve özellikle aminoglikozitlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında ve sonrasında vestibular ve işitme işlevleri izlenmelidir.

Oral Hipoglisemik Ajanlar/İnsülin

Klaritromisinin ve oral hipoglisemik ajanların ve/veya insülinin eşzamanlı kullanımı, önemli ölçüde hipoglisemiye neden olabilir. Nateglid, 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 (Statinler)

Klaritromisinin lovastatin ya da simvastatin ile eşzamanlı kullanımı, bu statinlerin büyük ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilmesi ve klaritromisin ile eşzamanlı tedavinin plazma konsantrasyonlarını arttırarak rabdomiyaliz dahil miyopati riskini arttırması nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bu statinler ile eşzamanlı olarak klaritromisin alan hastalarda

rabdomiyoliz raporlanmıştır. Klaritromisin ile tedavi kaçınılmaz ise tedavi sırasında lovastatin veya simvastatin ile terapiye ara verilmelidir.

Klaritromisini statinler ile birlikte reçetelerken dikkatli olunmalıdır. Klaritromisinin statinler ile eşzamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda, statinin kayıtlı olan en düşük dozunun yazılması önerilmektedir. CYP3A metabolizmasına bağımlı olmayan statinlerin (örn. fluvastatin) kullanımı değerlendirilebilir.

Klaritromisin, sitokrom CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Pnömoni

Streptococcus pneumoninin makrolidlere karşı direnç geliştirmesi açısından, toplumda kazanılmış pnömoni için klaritromisin verilmeden önce duyarlılık testi yapılması önemlidir. Hastanede kazanılmış pnömonide klaritromisin uygun ek antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Hafif ve orta şiddette deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Bu enfeksiyonlara sıklıkla makrolidlere direnç geliştirebilen *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* ya da her ikisi birlikte neden olur. Bu nedenle duyarlılık testinin yapılması önemlidir. Beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmadığı (örn. allerji nedeniyle) olgularda, klindamisin gibi diğer antibiyotikler ilk seçenek ilaç olabilir. Güncel olarak makrolidlerin yalnızca *Corynebacterium minutissimum* (eritrazma) kaynaklı enfeksiyonlar, akne vulgaris ve erizipel gibi bazı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarda ve penisilin tedavisinin kullanılmadığı durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Anafilaksi, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, DRESS ve Henoch-Schonlein purpurası gibi şiddetli akut hipersensitivite reaksiyonları durumunda, hemen klaritromisin tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Amoksisilin

Penisilin tedavisi hastalarda alan ciddi ve nadiren ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonları içeren) bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonlar özellikle birçok allerjene duyarlılığı olan kişilerde ve parenteral uygulamada, oral uygulamaya göre daha sık görülmüştür. Penisilin tedavisine başlamadan önce penisilin, sefalosporin ve diğer allerjenlere karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice soruşturulmalıdır. Eğer allerjik reaksiyon oluşursa, amoksisilin uygulaması kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonların adrenalini ile acil tedavisi şarttır. Endikasyona göre oksijen, intravenöz steroid uygulanması ve gerektiğinde entübasyon uygulaması dahil hava yolunun açık tutulması sağlanmalıdır.

Sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı bildirilen hastalarda penisilinlere karşı da çapraz alerji bildirilebilir.

Tüm antimikrobiyal ajanlarla tedavi sırasında, hafif veya şiddetli psödomembranöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir. Bu yüzden amoksisilinle tedavi sırasında gelişen diyare bu yönden de değerlendirilmelidir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi sırasında, normal bağırsak florası bozulabilmekte ve bu durum *Clostridia* grubu patojenlerin aşırı çoğalmasına neden

olabilmektedir. *Clostridium difficile*'nin ürettiği toksin antibiyotiğe bağlı kolit gelişiminin en önemli nedenidir. Hafif vakalarda tedavinin kesilmesi yeterli olurken, ağır vakalarda sıvı-elektrolit tedavisi ve *C. difficile*'ye karşı bir antibakteriyel ajanın kullanılması gerekir. Amoksisilin alan hastalarda eritematöz (morbilliform) döküntüler ile ilişkili glandüler ateş görülebilir.

Tedavi sırasında bakteriyel patojenler (*Enterobacter*, *Pseudomonas*) ve mantarlarla (*Candida*) süperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır. Böyle bir durumda ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Uzun süre kullanımı duyarlı olmayan organizmalarda aşırı büyümeye neden olabilir.

Enfeksiyöz mononükleoz hastalarında eritematöz deri döküntüsü riski artar. Bu nedenle amoksisilin sınıfı antibiyotikler mononükleozlu hastalarda kullanılmamalıdır.

Tüm güçlü ilaçlarda olduğu gibi, tedavi sırasında renal hepatik ve hemapoiteik fonksiyonların takip edilmesi önerilir.

Gonore hastalarının, sifilis açısından da test edilmesi ve amoksisilin tedavisinin bitiminden 3 ay sonra bu açıdan yeni bir test ile değerlendirilmesi uygundur.

İdrar çıkışında azalma gözlenen hastalarda özellikle yüksek dozlarda, çok nadiren kristalüri görülebilir. Bu durumun önlenmesi için sıvı alımının artırılması önerilir.

Böbrek işlevlerinde bozukluk olan hastalarda, amoksisilin atılımı böbrek bozukluğunun derecesi ile orantılı olarak azalır. Verilen amoksisilin dozunun düşürülmesi gerekebilir.

Lansoprazol

Lansoprazol metabolize olduktan sonra başlıca safra yolu ile atılır. Dolayısı ile ilacın farmakokinetik profili, yaşlılara uygulanımında olduğu gibi, orta dereceden şiddetli dereceye kadar hepatik bozukluktan etkilenebilir. Bozuk hepatik fonksiyonlularda, lansoprazol verilirken, mutlaka dikkatli olunmalıdır. (Bkz.bölüm 4.2). Ağır karaciğer yetmezliğinde günde 30 mg'dan yüksek doz kullanılmamalıdır. Lansoprazol orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.).

Yaşlılarda T_{maks} ve eğrinin altında kalan alan (EAA) değerleri gençlerinkinin iki katıdır. Yaşlı hastalarda, ilk başlangıç dozunun değiştirilmesi gerekmez, ama ekstra asit supresyonu gerekmediği takdirde, takip eden dozlar günde 30 mg'ı geçmemelidir. Hepatik bozukluğu olan yaşlı hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Lansoprazol ile tedaviye semptomatik yanıt alınması, gastrik tümörün bulunmadığı anlamına gelmez. Lansoprazol tedavisi gastrik malignite belirtilerini maskeleyebilir. Bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce gastrik malignite olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

Lansoprazol ile tedaviye semptomatik yanıt alınması, gastrik tümörün bulunmadığı anlamına gelmez. Lansoprazol tedavisi gastrik malignite belirtilerini maskeleyebilir. Bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce gastrik malignite olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Camphylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Gastro-duodenal ülser şikayeti olan hastalarda, etiyolojik bir faktör olarak *H.pylori* enfeksiyonu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Lansoprazol, *H.pylori* eradikasyonunun tedavisi için antibiyotiklerle kombine olarak kullanılıyorsa, ayrıca bu antibiyotiklerin de ürün bilgileri takip edilmelidir.

Bir yıldan daha uzun süredir idame tedavisi alan hastalar için sınırlı güvenlik verileri olduğundan bu hastaların tedavileri düzenli olarak incelenmeli ve kapsamlı bir risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Lansoprazol kullanan hastalarda çok nadir kolit vakalarına rastlanmıştır. Bu yüzden, şiddetli ve/veya sürekli diyare vakalarında tedavinin sonlandırılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Peptik ülser tedavisinde, sürekli NSAİ ilaç tedavisi alma ihtiyacı olan yüksek riskli hastalarda (örn.; geçmiş gastrointestinal kanama, perforasyon veya ülser, ilerlemiş yaş, üst GI advers etkileri ihtimalini artırdığı bilinen ilaçlarla [örn.; kortikosteroidler veya antikoagülanlar] birlikte kullanım, ciddi bir eşzamanlı hastalık faktörü varlığı veya önerilen NSAİ ilacın maksimum dozlarının uzun süreli kullanımı) kontrollü olunmalıdır.

Kemik kırığı

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi

PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPI tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara verilmeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitörizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

Subakut kütanöz lupus eritematozus

Proton pompa inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu lansoprazol tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir

proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

Yardımcı madde uyarıları

Klaritromisin içeren tabletler, her bir tablette; 85 mg sodyum, lansoprazole içeren kapsüller, her bir kapsülde; 0.015 mg sodyum ve amoksisilin içeren tabletler, her bir tablette; 50 mg sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda göz önünde tutulmalıdır.

Bu tıbbi ürün Lansoprazol içeren kapsüller, her bir kapsülde 200 mg sükröz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorbsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amoksisilin

Bakteriostatik antibiyotikler olan kloramfenikol, makrolidler, sulfonamidler ve tetrasiklinler penisilinlerin bakterisidal aktivitesini engelleyebilirler. Bu etkileşim in vitro olarak belirlenmiş, ancak klinik önemi tam olarak gösterilememiştir.

Probenesid, amoksisilin renal tübüler atılımını azaltır. Amoksisilin ve probenesidin eşzamanlı kullanımı, amoksisilin daha yüksek ve daha uzun süreli kan düzeyleriyle sonuçlanır.

Amoksisilin de diğer antibiyotikler gibi bağırsak florasını etkiler ve östrojen emiliminde azalma meydana getirir. Kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir.

Allopurinol ile birlikte uygulanması, alerjik deri reaksiyonları riskini artırır.

Antikoagülanlar ile birlikte kullanımında protrombin zamanında uzama olabileceği bilinmektedir. Birlikte alınıyorsa uygun bir izleme yapılmalıdır.

Amoksisilin alan hastalarda nadiren protrombin zamanında uzama görülebilir. Antikoagülanlar ile birlikte uygulandığında uygun monitorizasyon önerilir.

İdarda glukoz bakıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemlerinin kullanılması önerilir. Kimyasal yöntemler ile sahte pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Hamilelerde kullanımı sırasında total konjuge östriol, östriol glukronid, konjuge östron ve östrodiol düzeylerinde geçici azalmalar görülebilir.

Klaritromisin:

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı ciddi ilaç etkileşimleri dolayısıyla kontrendikedir.

Sisaprid, pimoziid, astemizol ve terfenadin:

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 pimoziidi birlikte kullanan hastalarda benzer etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3.).

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.). 14 gönüllü ile yapılan bir çalışmada, klaritromisin ve terfenadinin birlikte uygulanması, terfenadinin asit metabolitinin kandaki seviyesinin 2/3 kat artması ve tespit edilebilir hiçbir klinik etkiye sebep olmayan QT aralık uzaması ile sonuçlanmıştır. Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Ergot alkaloidleri:

Pazarlama sonrası raporlar klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin birlikte uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Klaritromisin ve ergot alkaloidlerinin eş zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

Etravirin:

Klaritromisin maruziyeti etravirin ile azalmıştır; bununla birlikte aktif metabolit 14-OH-klaritromisin konsantrasyonu artmıştır. 14-OH-klaritromisin *Mycobacterium avium* kompleksine (MAC) karşı etkinliği azalttığından, bu patojene karşı toplam aktivite değişebilir; bu nedenle MAC tedavisi için klaritromisinin alternatifleri düşünülmelidir.

Diğer İlaçların Klaritromisin Üzerindeki Etkileri

CYP3A indükleyici ilaçlar:

CYP3A (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St John Bitkisi) indükleyicisi ilaçlar klaritromisin metabolizmasını artırabilir. Bu durum etkinliğinin azalmasına yol açan subterapötik klaritromisin düzeylerine neden olabilir. Ayrıca, CYP3A indükleyicisinin plazma düzeyinin de izlenmesi gerekebilir; klaritromisinin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak bu ilacın düzeyi artabilir (bkz. kullanılan CYP3A4 indükleyicisi ürün bilgisi). Rifabutın ve klaritromisinin eşzamanlı kullanımında, rifabutın serum düzeyi artarken klaritromisin serum düzeyi azalarak üveit riski artışına yol açar.

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

Efavirenz, nevirapin, rifampisin, 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-klaritromisini) artırarak 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: Sağlıklı gönüllülerde günde 200 mg flukonazol ve günde iki kere klaritromisin 500 mg'ın birlikte uygulandığında, klaritromisin ortalama kararlı durum C_{min} ve EAA artmış; sırasıyla %33 ve %18 olarak elde edilmiştir. 14-OH klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, flukonazol ile birlikte uygulanımından önemli derecede etkilenmez. 21 sağlıklı gönüllüye flukonazol 200 mg/gün ile birlikte klaritromisin 500 mg/günde 2 kez verilmiştir. Klaritromisinin ortalama sabit durum minimum konsantrasyonu (C_{min}) ve eğri altındaki alan (AUC) sırası ile %33 ve %18 olarak ölçülmüştür. Flukonazol ile eş zamanlı verilmesinden aktif metabolit 14-OH-klaritromisinin sabit durum konsantrasyonları anlamlı derecede etkilenmemiştir. Klaritromisin için doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ritonavir: 8 saatte bir 200 mg ritonavir ile 12 saatte bir 500 mg klaritromisinin birlikte uygulandıkları farmakokinetik bir çalışma, klaritromisin metabolizmasında belirgin bir inhibisyon ile sonuçlanmıştır. Ritonavir ile birlikte uygulanması ile klaritromisin C_{maks} 'ı %31, C_{min} 'i %182 ve EAA %77 artmıştır. 14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumunun tamamen inhibe olduğu görülmüştür. Klaritromisinin geniş tedavi penceresi nedeniyle böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: CLCR 30 - 60 mL/dak. Olan hastalarda klaritromisin dozu %50 azaltılmalıdır. CLCR<30 mL/dak. olan hastalarda, doz %75 azaltılmalıdır. Günde 1 g'dan daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.2.).

Renal işlevleri azalmış hastalarda farmakolojik bir artırıcı olarak ritonavir, atazanavir ve sakonavir gibi diğer HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında benzer doz ayarlamaları düşünülmelidir (bkz. bölüm Çift-yönlü İlaç Etkileşimleri).

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

CYP3A-kaynaklı Etkileşimler

CYP3A'yı inhibe ettiği bilinen klaritromisin ile öncelikli olarak CYP3A tarafından metabolize edilen bir ilacın birlikte verilmesi bu ilaçların konsantrasyonlarında hem terapötik ve hem de advers etkilerin artışına veya uzamasına yol açabilecek artışlara neden olabilir. CYP3A enzim substratları olarak bilinen, özellikle eğer CYP3A substratı dar güvenlik sınırına sahipse (örneğin karbamazepin) 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 kuşkulıdır: Alfentanil, bromokriptin, alprazolam, astemizol, karbamazepin, silostazol, sisaprid, siklosporin, disopiramid, ergot alkaloidleri, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oral antikoagülanlar (örneğin varfarin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin, fenitoin, heksobarbital, teofilin ve valproat. Bu liste daha kapsamlı olabilir.

Teofilin, Karbamazepin

Klinik çalışmalar, teofilin ve karbamazepinin klaritromisinle birlikte uygulanması sonucunda, kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede ama istatistiki olarak anlamlı ($P \leq 0.05$) bir artış olduğunu göstermiştir. Dozun azaltılması gerekebilir.

Omeprazol: Sağlıklı yetişkinlerde, 500 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol her 8 saatte bir birlikte uygulandığında, omeprazol kararlı durum plazma konsantrasyonlarında (C_{maks} , EAA₀₋₂₄ ve $T_{1/2}$ sırasıyla %30, %89 ve %34) artış görülmüştür. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

Ranitidin bizmut sitrat: Klinik olarak önemsiz olmakla birlikte, ranitidin bizmut sitrat ile klaritromisin'in birlikte uygulanması ranitidin, bizmut ve 14-hidroksiklaritromisin'in plazma konsantrasyonlarının artışı ile sonuçlanmıştır.

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil:

Fosfodiesteraz inhibitörlerin herbiri, en azından kısmi olarak, CYP3A ile metabolize edilmektedir ve CYP3A klaritromisin'in eş zamanlı verilmesi ile inhibe edilebilir. Klaritromisin'in 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 klaritromisin'in 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. Kolşisin, böbrek ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda klaritromisin ile birlikte uygulandığında kolşisin dozu azaltılmalıdır. Klaritromisin ve kolşisinin birlikte uygulanması, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. ve 4.4.).

Digoksin: Digoksinin dışarı akış taşıyıcısı (efflux transporter) olan P-glikoprotein (Pgp) için bir substrat olduğu düşünülmektedir. Klaritromisin'in 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

toksitesitesi 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. Klaritromisin eşzamanlı uygulanan oral zidovudin emilimini engellediğinden, bu etkileşim klaritromisin ve zidovudin dozlarının 4 saatlik aralarla kullanılması sonucu önlenebilir. Bu etkileşim, klaritromisin süspansiyon ile birlikte zidovudin veya dideoksinozin alan paediyatrik HIVenfekte hastalarda gözlenmemiştir. Bu etkileşim klaritromisin, intravenöz infüzyon ile uygulandığında muhtemel değildir.

Fenitoin ve Valproat: Klaritromisin dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile CYP3A ile metabolize olduğu düşünülmeyen ilaçlar (örn. fenitoin ve valproat) arasındaki etkileşime ilişkin spontan ya da yayınlanmış bildirimler mevcuttur. Bu ilaçlar klaritromisin ile eşzamanlı kullanıldığında serum düzeylerinin saptanması önerilir. Serum düzeylerinin artışı bildirilmiştir.

Klaritromisinin, aşağıdaki ilaçlarla etkileşimine dair in-vivo insan verisi bulunmamaktadır; aprepitant, eletriptan, halofantrine ve ziprasidon. Fakat, in-vitro verilerin bu ilaçların CYP3A substratları olduğunu önermesi sebebiyle klaritromisinin bu ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Eletriptan, klaritromisin gibi CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır.

Klaritromisin dahil CYP3A inhibitörleri ile siklosporin, takrolimus, metilprednisolon, vinblastin ve silostazol etkileşimlerine dair spontane veya yayınlanmış raporlar olmuştur.

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.

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Hipotansiyon riskinden dolayı, klaritromisin ve CYP3A4 ile metabolize olan kalsiyum kanal blokerleri (örn. verapamil, amlodipin, diltiazem) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Etkileşimden dolayı klaritromisin ve kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonları artabilir. Klaritromisin ve verapamili birlikte alan hastalarda hipotansiyon, bradikardi ve laktik asidoz gözlenmiştir.

İtrakonazol

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

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

Sakuinavir

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

Klaritromisin (500 mg/günde 2 kez) ve sakuinavir (yumuşak jel kapsüller, 1200 mg/günde 3 kez) eş zamanlı olarak 12 sağlıklı gönüllüye verilmiştir. Sakuinavirin ortalama sabit durum eğri altındaki alan (AUC) ve minimum konsantrasyonu (C_{min}) tek başına sakuinavir alımına göre %177 ve % 187 olarak saptanmıştır. Klaritromisin AUC ve C_{maks} 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

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

Lansoprazol

Lansoprazolün diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Absorpsiyonu pH'a bağımlı olan ilaçlar

Lansoprazol derin ve uzun süreli bir gastrik asit sekresyonu inhibisyonuna sebep olduğu için, mide pH'ının biyoyararlanım için kritik olduğu durumlarda ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir.

Atazanavir: Bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde lansoprazolün (günde 60 mg) 400 mg atazanavir ile birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde önemli bir azalmaya neden olmuştur (EAA ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık %90 azalma). Lansoprazol, atazanavir ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Ketokonazol ve itrakonazol: Ketokonazol ve itrakonazolün gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu mide asidi varlığında artar. Lansoprazol kullanımı ketokonazol ve itrakonazolün alt-terapötik konsantrasyonlarına yol açabileceğinden kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Digoksin: Lansoprazol ve digoksinin birlikte kullanımı digoksin plazma seviyelerinde artışa yol açabilir. Bu sebeple lansoprazol ile tedaviye başlanırken ve sonlandırılırken digoksin plazma seviyeleri takip edilmeli ve gerektiğinde digoksin dozu ayarlanmalıdır.

P450 enzimleri ile metabolize olan ilaçlar

Lansoprazol CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Lansoprazolün bu enzim tarafından metabolize edilen ve dar bir terapötik alanı olan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Teofilin: Lansoprazol teofilinin plazma konsantrasyonunu azaltarak o dozda beklenen klinik etkisini düşürebilir. İki ilacın birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Takrolimus: Lansoprazol ile birlikte kullanımı takrolimusun (bir CYP3A ve P-gp substratı) plazma konsantrasyonlarını artırır. Lansoprazol maruziyeti takrolimusun ortalama maruziyetini %81'e kadar artırır. Lansoprazol ile birlikte tedavi başlatılırken veya sonlandırılırken takrolimusun plazma konsantrasyonlarının takip edilmesi önerilir.

P-glikoprotein ile taşınan ilaçlar

Lansoprazolün in vitro taşıyıcı protein P-glikoprotein'i (P-gp) engellediği gözlenmiştir. Bunun klinik uygunluğu bilinmemektedir.

Diğer ilaçların lansoprazol üzerindeki etkileri

CYP2C19'u inhibe eden ilaçlar

Fluvoksamin: Lansoprazolün CYP2C19 inhibitörü fluvoksamin ile birlikte kullanımı sırasında doz azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Lansoprazolün plazma konsantrasyonları 4 katına kadar artar.

CYP2C19 ve CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar

Rifampisin ve St John's wort (*Hypericum perforatum*) gibi CYP2C19 veya CYP3A4'ü etkileyen enzim indükleyicileri lansoprazolün serum konsantrasyonlarını belirgin şekilde azaltabilir.

Diğerleri

Sükralfat/Antasitler: Sükralfat/Antasitler lansoprazolün biyoyararlanımını azaltabilir. Bu yüzden lansoprazol, bu ilaçların kullanımından en az 1 saat sonra alınmalıdır. Klinik denemelerde, antasitler lansoprazol ile birlikte kullanılmıştır ve lansoprazolün etkinliğinde değişikliğe dair bir kanıt görülmemiştir.

Lansoprazolün NSAİ ilaçlar ile önemli düzeyde etkileşimini gösteren klinik bir çalışma yoktur.

Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, varfarin ve tek veya çoklu doz şeklinde 60 mg lansoprazolün birlikte uygulanması, varfarin farmakokinetiği ve protrombin zamanında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak, proton pompası inhibitörü ve varfarini birlikte kullanan bazı hastalarda, INR ve protrombin zamanında artışlar bildirilmiştir. INR ve protrombin zamanındaki artışlar, anormal kanamalara hatta ölüme yol açabilir. Proton pompası inhibitörü ve varfarinin beraber kullanıldığı hastaların, INR ve protrombin zamanında olabilecek artışlar yönünden izlenmesi gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Her üç ilaçla da hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Her üç ilaçla da hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin üçlü formun içindeki amoksisilin etkin maddesi, tüm antibiyotiklerde olabileceği gibi, östrojen içeren oral kontraseptiflerin emilimini değiştirebilir. Bu nedenle tedavi süresince alternatif etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanabilir.

Gebelik dönemi

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formun hamilelerde kullanımının güvenliliği açıklanmamıştır. Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formun hamilelerde sadece potansiyel yararı, potansiyel riskinden daha önemli olduğunda kullanılmalıdır.

Amoksisilin ile çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, amoksisilin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir.

Lansoprazolün gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki görülmemiştir.

Ancak klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç hamilelerde kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında hamilelik gerçekleşirse hasta, fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Klaritromisin ve amoksisilin anne sütü ile atılır. Lansoprazol ve metabolitlerinin deney hayvanlarında anne sütüne geçtiği saptanmıştır ancak insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren bebeklerdeki ciddi yan etki potansiyeli gözönüne alınarak emziren annede lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formun tedavisini kesmek veya emzirmeyi kesmek kararı, tedavinin anne için yararı, göz önüne alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında üreme yeteneği üzerinde olumsuz etkisi görülmemiştir. Bu konu ile ilgili insan çalışmaları bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formun araç ve makine kullanımı üzerine etkisine dair veri mevcut değildir. Klaritromisin ile baş dönmesi, vertigo, konfüzyon ve dezoryantasyon ortaya çıkma ihtimali olduğundan, araç ya da makine kullanımı öncesinde dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formun kullanıldığı tedavide, görülen yan etkiler sistemlere ve sıklık sıralarına göre aşağıda belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $\leq 1/1,000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (% 6);

Bilinmiyor*: Konfüzyon, baş dönmesi;

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Solunum bozuklukları;

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare (%7), Tad alma bozukluğu (% 5),

Bilinmiyor*: Karın ağrısı; koyu feçes, ağız kuruluğu, susuzluk hissi, glosit, rektal kaşıntı, oral moniliyazis, stomatit, dil rengi bozukluğu, dil disfonksiyonu, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor*: Deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor*: Miyalji;

Üreme sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor*: Vajinit; vajinal monilyazis.

* Bu yan etkiler %3'ün altında görülen yan etkilerdir

Klaritromisin:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandidiyazis, vajinal enfeksiyon

Bilinmiyor: Psödomembranöz kolit, erizipel, eritrazma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni, eozinofili

Bilinmiyor: Agranulositoz, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, iştah azalması

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomni

Yaygın olmayan: Anksiyete

Bilinmiyor: Psikotik bozukluk, konfüzyon durumu, depersonalizasyon, depresyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, anormal rüyalar, mani

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Disjözi, baş ağrısı, tat değişikliği

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tremor

Bilinmiyor: Konvülsiyon, ajözi, parosmi, anosmi, parestezi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo, duyma bozukluğu, tinnitus

Bilinmiyor: Sağırılık

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Elektrokardiyogramda uzamış QT, palpasyonlar

Bilinmiyor: Torsades de pointes, ventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma, dispepsi, bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Gastrit, stomatit, glossit, abdominal distansiyon, konstipasyon, ağız kuruluğu, erüktasyon, flatulans

Bilinmiyor: Akut pankreatit, dilde renk değişikliği, dişte renk değişikliği

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatit, Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama glutamil transferaz artışı

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik, hepatosellüler sarılık

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, hiperhidroz

Yaygın olmayan: Pirürit, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü (DRESS), akne, Henoch-Schonlein purpurası

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyopati

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Renal yetmezlik, interstisyel nefrit

Genel

Yaygın olmayan: Halsizlik, asteni, göğüs ağrısı, titreme, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanda alkalın fosfataz artışı, kan laktat dehidrogenaz artışı

Bilinmiyor: Uluslararası normalleştirilmiş oranı artışı, protrombin zamanında uzama, anormal renkte idrar

Laboratuvar değerlerindeki değişiklikler: Klinik öneme sahip olabilecek laboratuvar değişiklikleri şunlardır: SGPT (ALT) artışı (<%1) SGOT (AST) artışı (<%1,) GGT artışı (<%1) alkalın fosfataz artışı (<% 1), LDH artışı (<%1), total bilirubin artışı (<%1) beyaz kan

hücrelerinde azalma (<%1), protombin zamanında uzama (%1), BUN artışı (%4), serum kreatinininde artış (<%1).

Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalardaki yan etkiler:

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

1000 mg ve 2000 mg klaritromisin toplam günlük dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından en sık bildirilen advers reaksiyonlar: bulantı, kusma, tat değişiklikleri, karın ağrısı, diyare, döküntü, gaz, baş ağrısı, konstipasyon, duyma bozukluğu, SGOT ve SGPT yükselmesidir. Daha düşük sıklıkta dispne, insomni ve ağız kuruluğu bildirilmiştir. İnsidans açısından 1000mg ve 2000mg tedavisi arasında fark saptanmazken, günlük 4000mg klaritromisin tedavisinde insidans 3-4 kat artmıştır.

Bağışıklık sistemi bozulmuş bu hastalarda testin en yüksek ya da en düşük düzeyi dışına çıkan laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bu analize göre günlük toplam 1000mg ya da 2000mg klaritromisin kullanan hastaların yaklaşık %2-3'ünde SGOT ve SGPT düzeyleri yüksek ve beyaz kan hücresi ile trombosit sayısı normalden düşük bulunmuştur. Bu iki tedavi grubunda daha az oranda kan üre nitrojeninde yükselme saptanmıştır. Günlük 4000 mg doz grubunda beyaz kan hücresi dışındaki tüm parametrelerde insidans biraz daha yüksek olmuştur.

Amoksisilin

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Mukokütanöz kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hemolitik anemi, geri dönüşümlü trombositopeni, geri dönüşümlü lökopeni (şiddetli nötropeni veya agranülositozis), kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama (Bkz. Bölüm 4.5)

Bilinmiyor: Anemi, trombositopenik purpura, eozinofili ve agranülositoz bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile düzelen bu belirtilerin aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi, anjiyonörotik ödem

Bilinmiyor: Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkinezi, baş dönmesi, konvülsiyonlar. Konvülsiyonlar, böbrek yetmezliği olan veya yüksek doz alan hastalarda görülebilir.

Bilinmiyor: Aseptik menenjit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Kusma

Çok seyrek: Dilde siyah tüylü görünüm ve hemorajik/psödomembranöz kolit

Hepatobilier hastalıklar

Çok seyrek: Hafif SGOT artışı bildirilmiş olmaklar beraber klinik önemi bilinmemektedir.

Bilinmiyor: Kolestatik sarılık, hepatik kolestaz ve akut sitolitik hepatit gibi hepatik disfonksiyonlar

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, büllöz ve ekfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) (bkz. Bölüm 4.4) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi deri reaksiyonları.

Bilinmiyor: Hipersensitivite vaskülit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisiyel nefrit, kristalüri

Diğer

Çok seyrek: Dişlerde renk değişimi (kahverengi, sarı veya gri lekelenme) nadiren bildirilmiştir. Dişlerin fırçalanması ve diş temizliği ile giderilebilmektedir. Daha çok çocuklarda görülmektedir.

Lansoprazol

Genel olarak kısa dönem ve uzun dönem tedavilerde lansoprazol hastalar tarafından iyi tolere edilir. Kısa dönem tedavilerinde lansoprazol ile alakalı olabilecek ve hastaların % 1' inde veya daha fazlasında rastlanılan yan etkiler diyare (% 3.6) veya konstipasyon (%1), karın ağrısı (% 1.8), bulantı (% 1.4) ve baş ağrısıdır. (> % 1.0)

İdame tedavisi süresince en sık rastlanılan yan etki diyaredir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, eozinofili, lökopeni

Seyrek: Anemi

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipomagnezemi (Bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: İnsomnia, halüsinasyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Huzursuzluk, vertigo, parestezi, somnolans, tremor

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, karın ağrısı, konstipasyon, kusma, flatulans, ağız veya boğaz kuruması, fundik bez polipleri (benign)

Seyrek: Glossit, özofagus kandidiyazı, pankreatit, tat alma bozuklukları

Çok seyrek: Kolit, stomatit

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzim seviyelerinde artış

Seyrek: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Peteşi, purpura, saç kaybı, eritema multiforme, foto duyarlılık

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, kalça, el bileği ya da omurgada kırık (Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Ateş, hiperhidroz, anoreksi, impotans ve anjiyoödem

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış, hiponatremi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hastalar derhal doktorları ile temasa geçmelidirler. Her üç ilacın birlikte alımı ile artmış toksisite riski bulunduğu dair farmakolojik bir bilgi bulunmamaktadır.

Klaritromisin: Klaritromisinin aşırı miktarlarda alımının, 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 alerjik reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi klaritromisin'in plazma seviyeleri hemodiyaliz ve peritoneal diyalizden etkilenmez.

Lansoprazol: Doz aşımından şüphelenilen durumlarda hasta gözetim altında tutulmalıdır. Lansoprazol hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılmaz. Gerekli hallerde, mide yıkama, aktif kömür ve semptomatik tedavi önerilmektedir.

Lansoprazol doz aşımının insanlar üzerindeki etkileri (akut toksisite düşük olmasına rağmen) bilinmemektedir, bu nedenle tedavisine yönelik talimatlar verilememektedir. Ancak, çalışmalarda lansoprazol oral yolla 180 mg'a kadar ve intravenöz yolla 90 mg'a kadar kullanılmış ve herhangi belirgin bir istenmeyen etki görülmemiştir.

Lansoprazolün doz aşımında olası semptomlar için Bölüm 4.8.'e bakınız.

Raporlanan bir doz aşımı vakasında 600 mg lansoprazol alan bir hasta hiçbir advers etki göstermemiştir. Sıçanlarda 5000 mg/kg [Vücut yüzey alanına (BSA) göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 1300 katı] ve farelerde 5000 mg/kg'a (BSA'ya göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 675.7 katı) kadar uygulanan oral lansoprazol dozları sonucunda hiçbir ölüm vakasına veya klinik bir işarete rastlanmamıştır.

Amoksisilin: Az sayıda hastada oligürik böbrek yetmezliği ile sonlanan interstisyel nefrit ve kristalüri bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile geriye dönmüştür.

Doz aşımı durumunda tedavi kesilmeli; gerekli semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Kısa bir süre içinde fark edilirse ve herhangi bir kontrendikasyon mevcut değil ise hasta kusturulabilir veya midesi yıkanabilir. Amoksisilin hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: *Helicobacter pylori* eradikasyonu için kombinasyonlar
ATC kodu: A02BD07

Lansoprazol, klaritromisin ve/veya amoksisilin'in *Helicobacter pylori*'nin birçok suşlarına karşı aktif olduğu in vitro olarak ve endikasyonları bölümünde belirtilen klinik enfeksiyonlarda gösterilmiştir.

Klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin üçlü tedavisinden sonra *H.Pylori*'nin eradike olmadığı hastalarda, klaritromisine dirençli *H.Pylori* bulunması olasıdır. Dolayısıyla tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, mümkün olduğunda klaritromisin duyarlılık testi yapılmalıdır. Klaritromisine dirençli *H.Pylori* ile enfekte hastalara klaritromisin/lansoprazol/amoksisilin üçlü tedavisi veya tek antibiyotik olarak klaritromisin içeren diğer tedaviler uygulanmamalıdır.

Lansoprazol'ün Farmakodinamik Özellikleri:

Lansoprazol, bir gastrik proton pompası inhibitörüdür. Mide pariyetal hücrelerinin H⁺/K⁺ - ATPaz enziminin aktivasyonunu inhibe ederek gastrik asit oluşumunun son basamağını engeller. İnhibisyon doza bağlı ve geri dönüşlüdür, hem bazal hem de uyarılmış gastrik asit sekresyonunu etkiler. Lansoprazol pariyetal hücrelerde konsantrasyon halinde bulunur ve asidik ortamlarında aktif

hale gelir. Bunun üzerine enzim aktivitesinin inhibisyonuna neden olan H⁺/K⁺ - ATPaz enziminin sülfidril grubu ile reaksiyona girer.

Gastrik asit sekresyonu üzerine etkisi:

Lansoprazol selektif bir pariyetal hücre proton pompası inhibitörüdür. Lansoprazolun tek oral dozu pentagastrin-uyarılmış mide asidi sekresyonunu %80'e yakın inhibe eder. Yedi gün süreyle tekrarlanan günlük uygulamadan sonra gastrik asit sekresyonunda yaklaşık %90 inhibisyon oluşturur. Mide asidinin bazal sekresyonu üzerinde karşılıklı bir etkisi vardır. 30 mg tek doz bazal sekresyonu %70'e kadar indirir ve hastanın semptomları ilk dozdan itibaren düzenli olarak rahatlar. Sekiz günlük tekrarlayan uygulama sonucunda azalma yaklaşık %85'tir. Semptomların hızlı rahatlaması günlük tek kapsül (30 mg) ile elde edilir ve duodenal ülserli hastaların çoğu 2 hafta içinde, gastrik ülser ve reflü özofajiti olan hastaların çoğu 4 hafta içinde iyileşir. Lansoprazol gastrik asiditeyi azaltarak uygun antibiyotığın *H. pylori*'ye karşı etkin olabileceği ortamı oluşturur.

Lansoprazol dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi *Salmonella* ve *Camphylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Amoksisilin, ampisilin analogu, semi-sentetik Gram-pozitif ve Gram-negatiflere karşı bakterisidal aktivitesi olan geniş spektrumlu bir penisilindir.

Etki mekanizması:

Ampisiline benzer şekilde aktif bölünme sırasında bakterilerin hücre duvarı mukopeptidlerinin sentezlenmesini inhibe ederek bakterisit etki gösterir.

Etkili olduğu mikroorganizmalar:

Aerobik Gram-pozitif bakteriler; *Enterococcus faecalis*, A grubu beta-hemolitik *Streptokokların*, hassas olan *Stafilokok* türleri ile *S. pneumonia* türleri ile gelişenler, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* (sadece penisiline duyarlı suşlar), *Corynebacterium türleri*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes* amoksisiline duyarlı ancak metisilin/oksasiline dirençli stafilokoklar amoksisiline de dirençli kabul edilmelidir.

Aerobik Gram-negatif bakteriler; *Escherichia coli* (beta-laktamaz salgılamayan suşları), *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz salgılamayan suşları), *Neisseria gonorrhoeae* (beta-laktamaz salgılamayan suşları), *Proteus mirabilis* (beta-laktamaz salgılamayan suşları), *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Bordetella pertussis*, *Brucella türleri*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholera*, *Pasteurella septica*

Helicobacter; *Helicobacter pylori*

Anaerob bakteriler; *Clostridium* türleri

Klaritromisin'in farmakodinamik özellikleri:

Klaritromisin, yarı sentetik bir makrolid antibiyotiktir.

Etki mekanizması: Klaritromisin protein sentezini inhibe eden ribozomal 50S alt ünitesine bağlanarak antibakteriyel etkisini gösterir. Klaritromisinin 14-OH metaboliti bazı organizmalara karşı ana moleküle göre iki kat daha fazla aktiftir.

Mikrobiyoloji

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

In vitro veriler klaritromisinin ayrıca, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ye karşı mükemmel bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) organizmalarına da etkilidir. *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisid etki gösterir. Klaritromisinin bu etkisi asit pH'ya göre, nötr pH'da daha güçlüdür. *In vitro* ve *in vivo* veriler bu antibiyotığın klinik olarak önem taşıyan mikobakteriyel türlere karşı aktivitesinin olduğunu göstermektedir. *In vitro* veriler *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* türleri ve laktozu fermente etmeyen diğer Gram negatif basillerin klaritromisine duyarlı olmadığını göstermektedir.

Klaritromisinin aşağıdaki organizmaların çoğu suşlarına karşı, hem in vitro olarak, hem de 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*

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

Klaritromisin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı in vitro aktivite göstermektedir; ancak, 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*

Kampilobakterler: *Campylobacter jejuni*

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

Duyarlılık Testleri

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klaritromisin 500 mg film tablet, Lansoprazol 30 mg mikropellet kapsül, Amoksisilin 1000 mg tablet'in birlikte uygulanımları ile ilgili farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Lansoprazol ile amoksisilin veya lansoprazol ile klaritromisin birlikte uygulandıklarında klinik açıdan anlamlı bir ilaç etkileşimi görülmemiştir. Bu üç ilacın birlikte uygulanımından sonra klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin gastrik mukoza konsantrasyonları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Aşağıda belirtilen sistematik farmakokinetik bilgileri, her ilacın tek başına uygulandığı çalışmalara dayanmaktadır.

Klaritromisin'in farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

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

Emilim:

Klaritromisin, oral uygulamadan sonra, gastrointestinal (mide – bağırsak) kanaldan hızla absorbe edilir. Klaritromisin tabletlerinin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık % 50 dir. Dozdan hemen önce besin alımı klaritromisin'in biyoyararlanımının ortalama %25 artırmaktadır. Toplamda bu artış minör bir artıştır ve önerilen doz rejimlerinde küçük bir klinik anlamlılık taşır. Bu nedenle klaritromisin aç ya da tok karnına alınabilir.

Günde iki defa 500 mg dozunda, klaritromisin ve hidrosillenmiş metaboliti için kararlı durum C_{maks} değerine beşinci dozda ulaşılır. Beşinci ve yedinci dozlardan sonra klaritromisin için kararlı durum C_{maks} ortalama 2,7 ile 2,9 mcg/mL ve 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.

Dağılım:

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

KONSANTRASYON (12 saatte bir 250 mg dozdan sonra)		
Doku Tipi	Doku (mcg/g)	Serum (mcg/mL)
Bademcik	1,6	0,8
Akciğer	8,8	1,7

Biyotransformasyon:

Her 12 saatte bir 250 mg'lık bir doz ile, ana metaboliti 14-OH klaritromisin, yaklaşık 0,6 mcg/mL'lik kararlı durumda pik konsantrasyonunu verir ve eliminasyon yarı ömrü 5 – 6 saattir. Her 12 saatte bir 500 mg'lık bir doz ile, 14-OH klaritromisin'in kararlı-durumda pik konsantrasyonları, biraz daha yüksektir (1mcg/mL'ye kadar) ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir. Her iki dozda da, bu metabolitin kararlı-durum konsantrasyonlarına genellikle 2 - 3 günde ulaşılır.

Eliminasyon:

Oral yoldan tek doz olarak 250 mg veya 1200 mg klaritromisin verilen erişkin insanlarda idrarla atılım, düşük dozlarda atılımın %37,9'undan ve yüksek dozlarda %46'dan sorumludur. Fekal eliminasyon bu dozların sırasıyla %40,2 ve %29,1'inden sorumludur (bunlar arasında sadece tek bir dışkı örneğinde atılım oranı %14,1 olan bir kişi de bulunmaktadır).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Klaritromisin'in doğrusal olmayan bu farmakokinetik davranışı, daha yüksek dozlarda 14-hidroksilasyon ve N-demetilasyon ürünlerinin oluşumundaki genel azalmayla beraber,

klaritromisinin doğrusal olmayan metabolizmasının daha yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

Sağlıklı bir insan grubunu karaciğer yetmezliği olan bir grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada günde iki defa 250 mg klaritromisin ve üçüncü gün tek doz 250 mg klaritromisin verildikten sonra gruplar arasında kararlı durum plazma düzeyleri ve 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 yetmezliği olanlarda, klaritromisin ve 14-OH metaboliti için plazma düzeyleri yarı ömür, C_{maks} ve C_{min} daha yüksektir ve EAA daha büyüktür. Kelim ve üriner atılım düşüktür. Bu parametreler arasındaki farkın derecesi, böbrek bozukluğunun derecesi ile orantılıdır; böbrek yetmezliği ne kadar şiddetli ise, fark o derecede anlamlıdır.

Yaşlılarda:

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

Mycobacterium Avium Enfeksiyonları

HIV enfeksiyonlu yetişkin hastalara her 12 saatte bir uygulanan 500 mg klaritromisin dozunu takiben gözlenen klaritromisin ve 14-OH klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerden elde edilene benzerdir. Ancak *Mycobacterium avium* enfeksiyonlarını tedavi etmek için gerekli olabilen daha yüksek dozlarda klaritromisin konsantrasyonları çok daha yüksek olabilir. Günde iki doza bölünmüş olarak 1000 ve 2000 mg/gün alan erişkin HIV enfeksiyonlu hastalarda kararlı durum klaritromisin C_{maks} değerleri sırasıyla 2 ile 4 mcg/mL ve 5 ile 10 mcg/mL arasındadır. Bu yüksek dozlarda eliminasyon yarı ömürleri, normal bireylerde olağan dozlarda görünlere kıyasla uzamış gibi görünmektedir. Bu dozlarda gözlenen daha yüksek plazma konsantrasyonları ve daha uzun eliminasyon yarı ömürleri klaritromisinin doğrusal olmadığı bilinen farmakokinetiği ile uyumludur.

Birlikte Omeprazol Uygulaması

Omeprazol ile klaritromisin birlikte kullanıldığında, tek başına omeprazol kullanımına kıyasla ortalama omeprazol EAA₀₋₂₄ %89 daha yüksek ve omeprazol T_{1/2} için harmonik ortalama %34 daha yüksektir. Klaritromisin ile omeprazol birlikte uygulandığında klaritromisinin kararlı durum C_{maks} , C_{min} ve EAA₀₋₈ değerleri, klaritromisinin plaseboyla verilmesiyle elde edilen değerlere göre sırasıyla %10, %27 ve %15 artış gösterir.

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

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

Amoksisilin farmakokinetik özellikleri:

Emilim:

Amoksisilin, mide asidine dayanıklıdır ve oral yoldan uygulanmasının ardından süratle emilir. 250 ve 500 mg'lık dozun oral yoldan uygulanmasından yaklaşık 1-2 saat sonra kan konsantrasyonları sırası ile 3.5 mcg/mL -5 mcg/mL ve 5.5 mcg/mL-7.5 mcg/mL arasında değişir.

Dağılım:

Vücut doku ve sıvılarının çoğuna kolaylıkla yayılır. Ancak, beyin ve beyin omurilik sıvısına meninksler iltihaplı olduğu zaman geçebilir. Amoksisilin proteine bağlanma oranı düşük olup yaklaşık % 20'dir.

Biyotransformasyon:

Amoksisilin önemli bir metabolizasyona uğramaz.

Eliminasyon:

Oral yoldan uygulanan amoksisilin yaklaşık olarak %60'lık bir bölümü 6-8 saat içinde değişmeden idrarla atılır. Amoksisilin'in yarı ömrü 61.3 dakikadır. Amoksisilin ile birlikte probenesid uygulanması amoksisilin atılımını geciktirir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin dozunun ikiye katlanması, yaklaşık olarak serum düzeylerinde de iki kat artış meydana getirir.

Lansoprazol'ün farmakokinetik özellikleri

Emilim:

Lansoprazol, aside dayanıksız bir kimyasal yapıya sahip olması nedeniyle midede kimyasal değişime uğramasının önlenmesi ve sistemik biyoyararlanımının artırılması amacıyla bağırsaktan emilimini sağlayan enterik kaplı formülasyon şeklinde uygulanır.

Enterik-kaplı formülasyon şeklinde oral yoldan uygulanan lansoprazolün absorpsiyonu hızlıdır ve maksimum serum konsantrasyonuna yaklaşık 1.7 saatte ulaşılır. Lansoprazol tekrarlayan dozlarda uygulandığında vücutta birikmez ve farmakokinetik özellikleri değişmez. Lansoprazol hızlıca emilir, oral uygulamadan 1.7 saat sonra C_{maks} değerlerine ulaşılır ve biyoyararlanımı %80'dir. Midede besin maddelerinin bulunması halinde lansoprazolün absorpsiyonu azalır. İlacın aç karnına değil de yemekten sonraki 30 dakika içinde verilmesi, C_{maks} ve EAA değerlerinde yaklaşık %50 oranında azalmaya yol açmıştır. Sağlıklı kişilerde ortalama plazma yarı ömrü 1.5 (± 1.0) saattir.

Dağılım:

Lansoprazol %97 oranında proteine bağlanır. 0.05-5 mcg/mL konsantrasyon aralığında plazma proteinlerine bağlanma oranı değişmez.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol yüksek oranda karaciğerde metabolize olur; plazmada ölçülebilir miktarlarda iki metaboliti (hidroksillenmiş sülfenil ve sülfon) saptanmıştır. Bu metabolitlerin antisekretuar aktivitesi yoktur veya çok düşüktür. Lansoprazolün pariyetal hücre kanalcıklarında H⁺/K⁺ ATPaz yolu ile asit üretimini engelleyen iki aktif metabolite dönüştüğü düşünülmeyle birlikte, bu metabolitler kanda gösterilememiştir. Bu metabolitler sistemik dolaşımında bulunmaz.

Eliminasyon:

Lansoprazolün eliminasyon yarı-ömrü onun gastrik asit sekresyonunu ne kadar süre inhibe ettiğini yansıtmamaktadır. Plazma eliminasyon yarı-ömrü 2 saatten kısa iken, asit inhibitör etkisi 24 saatten uzun sürer. Yaşlılarda eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir.

Lansoprazolün oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, idrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Bir çalışmada; 14C'ün oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, uygulanan radyasyonun yaklaşık 1/3'ü idrarda, 2/3'ü feçeste saptanmıştır. Bu durum lansoprazolün metabolitlerinin anlamlı olarak safra ile atıldığını göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

15-60 mg aralığında oral yoldan tek doz uygulanması ile elde edilen maksimum serum konsantrasyonları (C_{maks}) ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda, 60 mg lansoprazolün uygulanmasının ardından plazma proteinlerine bağlanma oranı %1-1.5 oranında azalmaktadır. Böbrek yetmezliği olanlarda eliminasyon yarı ömrü kısalmış, toplam EAA (serbest ve proteinlere bağlı) değeri azalmıştır. Ancak plazmadaki serbest lansoprazolün EAA değeri böbrek yetmezliği derecesi ile ilişkili değildir. C_{maks} ve T_{maks} değerleri sağlıklı insanlardakine benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortalama plazma yarılanma ömrü 1.5 saatten 3.2-7.2 saate kadar uzamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastaların kararlı durumdaki ortalama EAA değerleri %500'e kadar yükselmiştir. Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda lansoprazolün dozu azaltılmalıdır.

Geriyatrik hastalar:

Yaşlı hastalarda lansoprazolün klerensi azalır ve eliminasyon yarı ömrü %50-100 oranında artar. Yaşlı hastalarda ortalama yarı ömrü 1.9-2.9 saat olduğundan, tekrarlayan dozlarda günde 1 kez uygulanması ile akümüle olmadığı saptanmıştır. Yaşlılarda doruk plazma düzeyleri değişmez.

Pediyatrik popülasyon

Yaşları 1-17 arasında olan çocuklarda 30 kg'ın altında olanlar için 15 mg ve üzerinde olanlar için 30 mg dozla yapılan farmakokinetik değerlendirme yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur. Lansoprazolün 2-3 aylıktan 1 yaşa kadar olan çocuklarda 17 mg/m² vücut yüzey alanı veya 1mg/kg dozda yapılan araştırmada da maruziyeti yetişkinlerdekine benzerdir. 2-3 aylıktan daha

küçük infantlarda, 1.0 mg/kg ve 0.5 mg/kg tek doz ile yetişkinlere kıyasla lansoprazole daha yüksek maruziyet görülmüştür.

CYP2C19'ü zayıf metabolize edenler

CYP2C19 genetik polimorfizm konusudur, popülasyonun %2-6'sında bulunur ve zayıf metabolizörler olarak adlandırılır. Mutant bir CYP2C19 alelinin homozigotudur ve bu nedenle CYP2C19 enziminin fonksiyonu yetersizdir. Lansoprazol maruziyeti, zayıf metabolizörlerde güçlü metabolizörlerdekinin birkaç katından fazladır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lansoprazol:

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, üreme toksisitesi ve genotoksosite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar üzerine zararlı etkileri olmadığını göstermiştir.

Sıçanlarda yapılan iki karsinojenite çalışmasında lansoprazol, doza bağlı gastrik ECL hücre hiperplazisi ve asit sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak hipergastrinemi ile ilişkili ECL hücre karsinoidleri üretmiştir. Ayrıca Leydig hücre hiperplazisi ve benign Leydig hücre tümörleri ile intestinal metaplazi gözlenmiştir. On sekiz aylık uygulamadan sonra retinal atrofi oluşmuştur. Bu durum maymun, köpek ve farelerde görülmemiştir.

Bu bulguların klinik olarak ilişkisi bilinmemektedir.

Amoksisilin

Amoksisilin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun dönem çalışmalar yapılmamıştır. Tek başına amoksisilin mutajenik potansiyeli de değerlendirilmemiştir. Amoksisilin klavulanatla yapılan testler sonucu elde edilen bilgiler mevcuttur. Amoksisilin klavulanat, bakteriyel mutasyon yönteminde ve maya gen dönüştürme yönteminde mutajenite göstermemiştir. Fare lenfoma yönteminde zayıf pozitif bulunmuştur. Fakat bu yöntemdeki artmış mutasyon sıklıkları hücrelerin hayatta kalımının azalmasıyla birliktedir. Amoksisilin klavulanat fare mikronukleus testinde ve farelerdeki dominant letal yöntemde negatif bulunmuştur. Potasyum klavulanat, tek başına Ames bakteriyel mutasyon yönteminde ve fare mikronukleus testinde değerlendirilmiş ve her iki yöntemde de negatif sonuçlar elde edilmiştir. Sıçanlarda yapılan multi-jenerasyon üreme çalışmalarında, 500 mg/kg'a kadar olan dozlarda (mg/m² başına insan dozunun yaklaşık 3 katı) insan fertilitite bozukluğu veya diğer üremeye ilgili yan etkilere rastlanmamıştır.

Klaritromisin

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

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

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

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

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

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, istatistiksel olarak önemsiz ensidansta (yaklaşık %6) kardiyovasküler anomaliler oluşmuştur. Bu anomaliler, koloni içindeki genetik değişimlerin spontan ifadesine bağlı görünmektedir. Sıçanlarda yapılan iki çalışmada, insanlarda kullanılan günlük klinik dozun üst limitinin (500 mg BID) 70 katı doz uygulanmasını takiben değişken insidansta (%3'den %30'a) konjenital damak yarığı görülmüştür; günlük klinik dozun 35 katı uygulandığında bu anomalinin görülmemesi, maternal ve fetal toksisite olduğunu, ama teratojenite olmadığını ifade eder.

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

1000 mg/kg/gün (maksimum insan günlük klinik dozunun yaklaşık 70 katı) dozunun uygulandığı 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 konsantrasyonlarında hiç bir mutajenik potansiyel deliline rastlanmadı. 50 mcg'lik konsantrasyonda ilaç test edilen bütün suşlar için toksiktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

6.1.1. Klaritromisin 500 mg film tablet

Film tablet içeriği

Sodyum nişasta glikolatı (Explotab)
Hidroksipropil selüloz (Düşük)(LH-21)
Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 101)
Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 112)
Stearik Asit
Sodyum Stearil Fumarat
Talk
Kollaidal Silikon Dioksit (Wacker HDK N 20)
Etil Alkol

Film kaplama

Opadry White Y-1-7000
Sorbik Asit
Muz esansı
Deiyonize su
Etil Alkol

Opadry White Y-1-7000 içeriği

HPMC 2910/Hypromellose 5 cP (USP, PhEur)
Titanyum Dioksit (USP, PhEur)
Makrogol /PEG 400 (NF, PhEur, JP)

6.1.2. Amoksisilin 1 g tablet

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 101)
Magnezyum stearat
Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

6.1.3. Lansoprazol 30 mg mikropellet kapsül

Sert jelatin kapsül (CAP. GEL. NO.1 BYZ-BYZ. OPAK) (sığır kaynaklı jelatin içerir)
Sodyum Lauril Sulfat
Hidroksipropil metil sellüloz
Talk
Titanyum Dioksit
Polietilen Glikol 6000
Polisorbat 80
Poliakrilat
Sükroz
Mısır nişastası
Meglumin
Mannitol

6.2. Geçimsizlik

HELİPAK®'ın içerdiği 3 farmasötik ürünün bilinen bir geçimsizliği söz konusu değildir.

6.3.Raf ömrü

24 ay raf ömrü

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kutusunda saklarız.
Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HELİPAK® Alu-Alu blister olarak, bir kutuda 7 blister ve bir kutuda 14 blister olmak üzere 2 şekilde ambalajlanmıştır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

200/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.08.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-