

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HELİPAK TEDAVİ PAKETİ

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Klaritromisin	500.00 miligram * ¹
Amoksisilin Trihidrat (1 g Amoksisiline eşdeğer)	1235.29 miligram * ² (Eksez Doz (%5) içerir)
Lansoprazol Mikropellet* ¹ (Lansoprazol 30.00* ³)	370.00 miligram * 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	68.00 miligram
Sodyum Stearil Fumarat	17.00 miligram
Sorbik asit	0.40 miligram
Etil Alkol	-----**

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

Lansoprazol mikropelletdeki yardımcı maddeler:

Sodyum Lauril sülfat	0,6396 miligram
Disodyum fosfat	1,2536 miligram
Kristalize laktöz	12,4597 miligram
Sükroz	201,7728 miligram

Amoksisilin tablet için yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	50,0 miligram
----------------------	---------------

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Tablet
Kapsül

Klaritromisin: Beyaz, oval, biokonveks, 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 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, pimoqid, astemizol, ergotamin, dihidroergotamin veya terfenadin ile beraber kullanılması kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.5).

Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin üçlü formunun ergot türevleri ile birlikte kullanılması kontrendikedir. (Bkz.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

Klaritromisin, diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç hamilelerde kullanılmamalıdır. (Bkz.bölüm 4.6).

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

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

Psödomembranöz enterokolitin teşhisi konulduktan sonra, terapötik ölçümler başlatılmalıdır. Psödomembranöz enterokolitin hafif vakaları, genellikle sadece ilacın kesilmesine yanıt verirler. Orta ve şiddetli durumlarda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein suplementasyonu ve *Clostridium difficile*'e karşı etkili bir antibakteriyel ilaç ile tedavi düşünülmelidir.

Klaritromisin başlıca karaciğer ve böbrekle atılır. Klaritromisin normal renal fonksiyonlu hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir. Mamafih, birlikte hepatik bozukluğu olsun veya olmasın şiddetli renal bozukluk varlığında, dozun azaltılması veya doz aralığının açılması, uygun olabilir.

Klaritromisin ile linkomisin ve klindamisinde olduđu gibi diđer makrolid antibiyotiklerle çapraz resistans olasılıđı da dűşünűlmelidir.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin Őiddetlendiđi bildirilmiştir.

Őiddetli renal bozukluđu olan yaŐlı hastalarda, doz ayarı dűŐürűlmelidir.

Bu tıbbi űrűn, yardımcı madde olarak sodium niŐasta glikolatı ve sodium stearil fumarat içerir. Bu durum kontrollű sodyum diyetinde olan hastalar için gűz űnűnde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi űrűn, yardımcı madde olarak sorbik asit içerir. Bu durum uygulama yolu açısından uyarı gerektirmemektedir.

Amoksisilin

Penisilin tedavisi uygulanan hastalarda ciddi ve hatta ۆlűmle sonulanabilien anafilaktoid tipte aŐırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiŐtir. Bu tip reaksiyonlar ۆzellikle birçok allerjene duyarlılıđı olan kiŐilerde ve parenteral uygulamada, oral uygulamaya gűre daha sık gűrűlműŐtir. Penisilin tedavisine baŐlamadan ۆnce penisilin, sefalosporin ve diđer allerjenlere karŐı ۆnceden aŐırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadıđı iyice soruŐturulmalıdır. Eđer allerjik reaksiyon oluŐursa, amoksisilin uygulaması kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi anafilaktik reaksiyonların adrenalini ile acil tedavisi Őarttır. Oksijen, intravenűz steroid uygulanması ve gerektiđinde entűbasyon uygulaması dahil hava yolunun açık tutulması sađlanmalıdır.

Amoksisilin alan hastalarda eritematűz (morbilliform) dűkűntűler ile iliŐkili glandűler ateŐ gűrűlebilir.

Tedavi sırasında bakteriyel patojenler (*Enterobacter*, *Pseudomonas*) ve mantarlarla (*Candida*) sűperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır. Bűyle bir durumda ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye baŐlanılmalıdır.

İdrar çıkıŐında azalma gűzlenen hastalarda ۆzellikle yűksek dozlarda, çok nadiren kristalűri gűrűlebilir. Bu durumun ۆnlenmesi için sıvı alımının artırılması ۆnerilir.

Bűbrek iŐlevlerinde bozukluk olan hastalarda, amoksisilin atılımı bűbrek bozukluđunun derecesi ile orantılı olarak azalır. Verilen amoksisilin dozunun dűŐürűlmesi gerekebilir.

Lansoprazol

Lansoprazol metabolize olduktan sonra baŐlıca safra yolu ile atılır. Dolayısı ile ilacın farmakokinetik profili, yaŐlılara uygulanımında olduđu gibi, orta dereceden Őiddetli dereceye kadar hepatik bozukluktan etkilenebilir. Bozuk hepatik fonksiyonlularda, lansoprazol verilirken, mutlaka dikkatli olunmalıdır. (Bkz.bűlűm 4.2). Ađır karaciđer yetmezliđinde gűnde 30 mg'dan yűksek doz kullanılmamalıdır.

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. Bu nedenle gastrik tümör olasılığı bulunanlarda öncelikle bu olasılık bertaraf edilmelidir.

Gastrik asit seviyesinin azalması, gastrointestinal yolda normalde bulunan bakteri sayısında artışa yol açabilir. *Salmonella* ve *Camphylobacter* ile gastrointestinal enfeksiyon riskinde hafif bir artış olabilir.

Bu tıbbi ürün, sükroz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorbsiyonu veya sükraz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün aynı zamanda kristalize laktoz içerir ve nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği, ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amoksisilin

Probenesid, amoksisilin böbreklerden atılımını azaltır. Birlikte kullanımı ile amoksisilin düzeylerinde artış görülebilir.

Amoksisilin de diğ r 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.

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.

Klaritromisin:

Sitokrom P450 etkileşimleri: Başlıca hepatik sitokrom P450  zellikle CYP3A izozimi ile metabolize olan klaritromisin, şu ilaçlarla birlikte uygulandığında, ilaçların metabolizmaları inhibe edilebilir ve ilaçların serum düzeylerinde artış görülebilir: Astemizol, karbamazepin, sisaprid, siklosporin, disopramid, ergo alkaloidleri, lovastatin, midazolam, omeprazol, pimozid, rifabutin, simvastatin, terfenadin, varfarin, fenitoin, silostazol, metilprednizolon, kinidin, teofilin, sildenafil, alprazolam, triazolam, midazolam, vinblastin, valproat ve takrolimus.

Teofilin ve karbamazepin'in klaritromisin ile birlikte uygulanması, kanda bu ilaçların seviyelerinde orta derecede bir artışa neden olur. Teofilin toksisitesi potansiyeline dikkat edilmelidir. Yüksek doz teofilin kullanan ya da tedavi öncesi teofilin konsantrasyonu üst terapötik sahada bulunan hastalarda serum teofilin konsantrasyonlarının gözlenmesi düşünülmelidir.

Klaritromisin'in HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, lovastatin ve simvastatin ile birlikte uygulanması ile rabdomiyoliz görülmüştür.

Klaritromisin ile birlikte sisaprid kullanan hastalarda, yükselmiş sisaprid seviyeleri görülmüştür. Bu, özellikle kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes dahil kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir. Klaritromisin ve pimozidi birlikte kullanan hastalarda da benzer etkiler görülmüştür. (Bkz.bölüm 4.3)

Makrolidlerin, kalp hastalarında QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointes gibi kardiyak aritmilerle alâkalı terfenadin seviyelerindeki artışla sonuçlanan, terfenadin metabolizmasına etkileri görülmüştür. (Bkz.bölüm 4.3.). Astemizol ve diğer makrolidlerin birlikte uygulanmasıyla benzer etkiler görülmüştür.

Kinidin ve disopramid'in klaritromisin ile birlikte kullanımında da nadir torsades de pointe olguları bildirilmiştir.

Klaritromisini ve digoksini birlikte kullanan hastalarda yükselmiş digoksin serum konsantrasyonları görülmüştür. Serum digoksin seviyelerinin kontrol edilmesi düşünülmelidir.

HIV-enfeksiyonlu yetişkinlere oral klaritromisin ve zidovudininin oral olarak eş zamanlı birlikte uygulanması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüşe sebep olabilir. Bu azalma klaritromisin ve zidovudin dozları arasında 1-2 saatlik ara verilmesi ile engellenebilir. Çocuklarda böyle bir reaksiyon rapor edilmemiştir.

Sağlıklı yetişkinlerde, 500 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol her 8 saatte bir birlikte uygulandığında, omeprazol kararlı durum plazma konsantrasyonlarında (C_{maks} , EAA_{0-24} ve $T_{1/2}$ sırasıyla % 30, % 89 ve % 34) artış görülmüştür. Omeprazolün tek başına verildiği durumda ortalama 24 saatlik gastrik pH 5,2 olarak bulunurken klaritromisin ile eş zamanlı verilmesinde ise 5,7 olarak tespit edilmiştir.

Klaritromisinin ritonavir ile birlikte uygulanması sonucu klaritromisinin metabolizması belirgin bir şekilde inhibe olur. C_{maks} , C_{min} ve EAA değerlerinde belli oranlarda artış görülür. 14-[R]-hidroksiklaritromisin oluşumu tamamen inhibe olur. Böyle bir durumda klaritromisinin geniş terapötik penceresinden dolayı, renal fonksiyonu normal olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek yoktur. Bununla birlikte, renal bozukluğu olan hastalarda şu doz ayarı yapılmalıdır: Kreatinin klerensi 30-60 ml/dak, olan hastalarda klaritromisin dozu % 60 azaltılmalıdır. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'dan düşük olan hastalarda, doz % 75 azaltılmalıdır, 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

Klaritromisin varfarin ile birlikte kullanıldığında, varfarinin etkisi artabileceği için protrombin zamanı sık aralar ile gözlenmelidir.

Klaritromisin ve kolşisinin bir arada kullanılması, kolşisin konsantrasyonunda artışa neden olabilir. Hastalar kolşisin toksisitesinin klinik semptomları için gözlenmelidirler.

Klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotain ile birlikte kullanılması, vazospazm ve ekstremiteler ve santral sinir sistemini de içeren dokularda iskemi ile karakterli akut ergot toksisitesine yol açabilir (Bkz.bölüm 4.3).

Bazı benzodiazepin türleri ile eritromisinin birlikte kullanımı ile (triazolam, alprazolam, midazolam gibi) somnolans ve konfuzyon gibi etkilerde artış olabilir. Benzer etkiler klaritromisin ile de görülebilir.

Eritromisinin, sildenafil EAA'sını artırdığı bilinir. Klaritromisin ile de benzer etkileşim olabilir. Sildenafil dozunda azaltılma yapılması gerekebilir.

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.

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

Lansoprazol

Lansoprazol, sitokrom P450 sistemi ile özellikle CYP3A ve CYP2C19 izozimleri ile metabolize olur. Çalışmalar sağlıklı kişilerde lansoprazol'un, antipirin, indometasin, aspirin, ibuprofen, fenitoin, prednison, alüminyum-magnezyum hidroksit antiasidleri veya diazepam ile etkileşmediğini göstermiştir. Lansoprazol, teofilin ile birlikte uygulandığında teofilinin klirensinde hafif bir artış (% 10) görülmüştür. Bu etkileşim klinik açıdan önemli olmasa da, lansoprazol verildiğinde veya kesildiğinde her hastada klinik açıdan etkili kan seviyelerinin garantisi için, teofilin seviyelerinin tekrar titrasyonu gerekebilir.

Lansoprazol'un sukralfat ile beraber verilmesi, absorpsiyonu geciktirmiş ve lansoprazol biyoyararlanımını % 30 düşürmüştür. Dolayısıyla, lansoprazol, sukralfattan en az 30 dakika önce alınmalıdır. Lansoprazol, alüminyum-magnezyum hidroksid antiasid mühtahzarlarından 1 saat sonra uygulandığında, C_{maks} değerine istatistiksel olarak önemli bir etkisi olmamıştır.

Lansoprazol derin ve uzun süreli bir gastrik asit sekresyonu inhibisyonuna sebep olduğu için, gastrik pH'ın biyoyaralanımında belirleyici etken olduğu ilaçların absorpsiyonunu etkilemesi teorik olarak mümkündür, (örneğin; ketokonazol, ampisilin esterleri, demir tuzları, digoksin).

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.

İlaç + Laboratuvar test etkileşimleri:

Clinitest, Benedict çözeltilisi ya da Fehling çözeltilisi kullanılarak idrarda glikoz varlığı test edilirken, ampisilinin ve amoksisilin yanlış pozitif reaksiyonlarda yüksek konsantrasyonları görülebilir. Enzimatik glukoz oksidaz reaksiyonlarına (Clinistix gibi) dayanan glukoz testlerinin kullanılması önerilmektedir.

Amoksisilin ve ampilisin uygulanan hamilelerde, toplam konjuge östriol, östriol-glukuronid, konjuge östron ve östradiol plazma konsantrasyonlarında geçici azalma gözlenmiştir.

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'ün ise anne 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.

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 moniliazis, 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:

Klaritromisin ile gözlenen yan etkilerin çoğunluğu hafif ve geçici türde olup, klasik makrolidlere göre gastrointestinal yan etkilere daha az rastlanılmaktadır. İlaç bağlı yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakan hastalar % 3'den daha azdır. Gözlenen yan etkilerin çoğunluğu gastrointestinal sistemle alâkalı olup, diyare, kusma, abdominal ağrı, dispepsi ve bulantıdır.

Pazarlama sonrası bildirilen diğer yan etkiler baş ağrısı, tad değişikliği ve karaciğer enzimlerindeki geçici artışları içerir.

Diğer makrolitlerde olduğu gibi, klaritromisin ile seyrek olarak, karaciğer enzimlerinde artış ve sarılıkla veya sarılıksız seyreden hepatoselüler ve/veya kolestatik hepatit dahil olmak üzere, hepatik disfonksiyon gelişebilir. Bu hepatik disfonksiyon şiddetli olabilir ve genellikle geriye dönüşümlüdür. Çok çok nadir durumlarda, fatal sonuçlanan hepatik yetmezlik gelişebilir ve genellikle altta yatan ciddi hastalıklarla ve/veya aynı anda kullanılan ilaçlarla alakalıdır.

Klaritromisin ve omeprazol birlikte uygulandığında, dilde geçici renk değişikliği görülmüştür.

Klaritromisin ile ürtiker ve orta derecede deri erüpsiyonundan, anaflaksi ve Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolize kadar uzanan alerjik reaksiyonlar görülebilir.

Oral klaritromisin ile baş ağrısı, davranış değişiklikleri, konfüzyonel durum, konvulsiyonlar, dezoryantasyon, halusinasyon, uykusuzluk, manik davranışlar, kâbuslar, psikoz, kulak çınlaması, tremor, endişe, baş dönmesi ve kişilik kaybı dahil geçici santral sinir sistemi yan etkileri olabilir.

Klaritromisin ile, tedavinin kesilmesiyle düzelen işitme kaybı olabilir. Genellikle tad alma bozukluğu ile birlikte koku alma duyusunda değişiklik görülebilir. (özellikle yaşlı kadınlarda)

Diğer makrolidlerde olduğu gibi, klaritromisin ile nadiren QT aralığı genişlemesi, ventriküler taşikardi ve "torsades de pointes" gelişebilir.

Klaritromisin tedavisi ile glosit, stomatit, oral moniliyaz ve dil renginde değişim olabilir. Klaritromisin ile tedavi olan hastalarda diş renginde bozulma görülmüştür. Renk bozukluğu, profesyonel diş temizliği ile giderilir.

Spontan olarak bildirilen diğer advers etkiler iştahsızlık, kusma, pankreatittir. Klaritromisin kullanımı ile ilişkili interstisyel nefrit olguları bildirilmiştir.

Bazıları hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi gören hastalarda görülmek üzere, nadir hipoglisemi yapabilir. Oral hipoglisemik ve/veya insülin kullanımında glikoz seviyelerinin dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

İzole lökopeni ve trombositopeni, nötropeni vakaları görülmüştür.

Laboratuvar değerlerindeki değişiklikler: Klinik öneme sahip olabilecek laboratuvar değişiklikleri şunlardır: SGPT (ALT) artışı (<%1) SGOT (AST) artışı (<%1), GGT artışı (<%1) alkalen 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 klaritromisinin 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.

Amoksisilin

Penisilinlerin kullanımı ile ilişkili aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Penisilin tedavisi sırasında anemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, eozinofili, lökopeni ve agranülositoz bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile düzelen bu belirtilerin aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Diğer penisilinlerle olduğu gibi hipersensitiviteye bağlı reaksiyonlar oluşabilir. Bu tip reaksiyonlar penisiline aşırı duyarlılığı veya alerji, astım, saman nezlesi veya ürtikeri olanlarda daha sık görülür. Aşırı duyarlılık reaksiyonları: serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, eritema multiforma, Stevens Johnson Sendromu, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize eksantematöz püstüloz, hipersensitivite vaskülit ve ürtiker şeklindedir. Ürtiker ve diğer deri döküntüleri ile serum hastalığı benzeri reaksiyonlar antihistaminik ve gerekirse sistemik kortikosteroid uygulanması ile kontrol altına alınabilir. Bu tip reaksiyonların görülmesi halinde amoksisilin ile tedavinin kesilmesi uygundur.

Sinir sistemi hastalıkları

Nadiren geriye dönüşlü hiperaktivite, ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk, konfüzyon, davranış değişiklikleri ve/veya baş dönmesi bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bulantı, kusma ve diyare genellikle oral kullanıma bağlı olarak görülen gastrointestinal yan etkilerdir. Hemorajik/psödomembranöz kolit gelişebilir. Nadiren dişlerde renklenme (kahverengi, sarı veya gri boyanma) görülmüştür. (Pediatrik hastalarda sıktır. Genellikle fırçalama veya diş temizliği ile geçer).

Hepato-bilier hastalıklar

Hafif AST (SGOT) ve/veya ALT (SGPT) artışı bildirilmiş olmakla beraber klinik önemi bilinmemektedir. Kolestatik sarılık, hepatik kolestaz ve akut sitolitik hepatit bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Etkeni bir virüs olan infeksiyöz mononükleozlu hastalarda aminopenisilinlerin kullanımı ile ilişkili olarak yüksek oranda deri döküntüsü bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Kristalüri

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.

Kısa dönem ve uzun dönem tedavilerde lansoprazol ile tedavi edilen hastaların % 1'den azında şu yan etkiler görülmüştür.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Candidiasis, çeşitli enfeksiyonlar

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Karsinom, gastrik nodüller, fundus bezlerinde nodüller,

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Agranülositosis, anemi, aplastik anemi, hemoliz, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni ve trombotik trombositopenik purpura.

Endokrin hastalıkları:

Diabetes mellitus, guatr, hiperglisemi/hipoglisemi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Gut, kilo artışı/kaybı.

Sinir sistemi hastalıkları:

Ajitasyon, amnezi, anksiyete, apati, konfüzyon, depresyon, baş dönmesi/senkop, halüsinasyonlar, hemipleji, saldırganlık, libido azalması, sinirlilik, parestezi, düşünce anormallikleri; tat alma duyu bozukluğu.

Göz hastalıkları:

Bulanık görüş, göz ağrısı, görme alanı hatası.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Kulak çınlaması, sağırılık, otitis medya.

Kardiyak hastalıklar:

Anjina pektoris, serebrovasküler olay, hipertansiyon/hipotansiyon, miyokard infarktüsü, palpasyonlar, şok (dolaşım bozukluğu), vazodilatasyon, kardiyospazm.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Astım, bronşit, öksürük artışı, dispne, burun kanaması, hemoptizi, hıçkırık, pnömoni, üst solunum yolu iltihabı/enfeksiyonu;

Gastrointestinal hastalıkları:

Melena, anoreksi, bezoar, kolelityaz, konstipasyon, ağız kuruluğu/susama, dispepsi, disfaji, geğirme, özofageal stenoz, özofageal ülser, özofajit, feçeste renklenme, flatulens, gastroenterit, gastrointestinal hemoraji, hematemez, iştah artışı, tükürük artışı, rektal hemoraji, stomatit, tenesmus, ülseratif kolit, kusma.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Artrit/Artralji, iskelet kası ağrısı, miyalji.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Akne, saç dökülmesi, kaşıntı, kızarıklık, ürtiker.

Genitoüriner sistem hastalıkları:

Menstruasyon bozuklukları, albuminüri, göğüslerde büyüme/jinekomasti, göğüslerde hassasiyet, glukozüri, hematüri, böbrek taşı.

Genel bozukluklar:

Asteni, kandidiyazis, göğüs ağrısı, ödem, ateş, flu sendromu, ağız kokusu, enfeksiyon, kırıklık.

Pazarlama sonrası bildirilen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları – agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni, trombositopenik purpura;

Bağışıklık sistemi hastalıkları - anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar;

Sinir sistemi hastalıkları – konuşma bozuklukları ;

Gastrointestinal hastalıklar – hepatotoksisite, pankreatit, kusma;

Kas iskelet bozuklukları - miyozit;

Deri ve deri altı doku hastalıkları – şiddetli dermatolojik reaksiyonlar erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, (bazıları ölümcül);

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları - interstisiyel nefrit, idrar retansiyonu.

Laboratuvar Değerlerinde değişiklik

Lansoprazol laboratuvar parametreleri için aşağıdaki değişiklikler yan etki olarak bildirilmiştir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, SGOT (AST) artışı, SGPT (ALT) artışı, kreatinin artışı, alkali fosfataz artışı, globulin artışı, glutarilgamatranspeptidaz artışı, lökosit artışı/azalması/düzensizliği, anormal albumin-globulin oranı, anormal eritrosit, bilirubinemi, eozinofili, hiperlipemi, elektrolit artışı/azalması, kolesterol artış/azalması, glukokortikoidlerde artış, LDH artışı, trombosit artışı/azalması/düzensizliği ve gastrin düzeylerinde artış.

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. 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: Lansoprazolün bilinen bir antidotu yoktur. Diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz. Doz aşımı halinde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Amoksisilin: Doz aşımı durumunda tedavi kesilmeli; gerekli semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır, Amoksisilin hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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:

Farmakoterapötik grup: Proton pompa inhibitörleri
ATC kodu: A02BC03

Etki Mekanizması: Lansoprazol asit sekresyonunu önleyici bileşikler grubuna dahildir ve gastrik asit salgılanmasını gastrik paryetal hücrenin sekretuar yüzeyindeki (H⁺, K⁺)-ATPaz enzim sisteminin spesifik inhibisyonu ile önler. Bu enzim sistemi paryetal hücrede asit (proton) pompası olarak bilindiğinden, lansoprazol de gastrik asit pompa inhibitörü olarak bilinir. Etki doza bağlı olup, tek bir doz sonrası gastrik asit sekresyonu inhibisyonu 36 saat sürer.

Antisekretuar Etkisi: 30 mg lansoprazol oral uygulamadan sonra, bazal asit output'unu ve pentagastrin-stimüle asit output'unu önemli ölçüde düşürür. Aşırı asit salgılanması olan hastalarda lansoprazol, bazal ve pentagastrin-stimüle gastrik asit sekresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır.

Mide ve Özofagus Üzerine Diğer Etkileri: Lansoprazol sindirilebilir gıdaların gastrik boşalmasını önemli ölçüde yavaşlatır. Lansoprazol tedavisi özofagus motilitesini ve alt özofagus sfinkter tonüsünü değiştirmemiştir. Lansoprazol bazal koşullarda serum pepsinojen seviyelerini arttırmış ve pepsin aktivitesini düşürmüştür. Gastrik ülserli hastalarda, gastrik pH'daki artış nitrat azaltan bakterilerin artışı ve gastrik sıvılardaki nitrit konsantrasyonunun yükselişiyle alâkalıdır, mamafih nitrozamin konsantrasyonunda önemli bir artışa rastlanmamıştır.

Enterokromafine-benzer hücre etkisi: Lansoprazol ile yapılan ilk çalışmalar, 8 haftalık tedavi sonrası (Enterokromafine-benzer) hücre sayılarında değişiklik olmadığını göstermiştir.

Serum gastrinine etkileri: Lansoprazol serum gastrininde önemli değişikliğe sebep olmamıştır.

Endokrin etkileri: Lansoprazolün, klinik açıdan önemli hiç bir endokrin etkisi belirlenmemiştir.

Diğer etkileri: Lansoprazolün insanlarda santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerine, sistemik etkilerine rastlanılmamıştır, Lansoprazolün 2-8 hafta boyunca günde 15-60 mg oral dozları, tiroid fonksiyonu üzerine klinik açıdan önemli etkide bulunmamıştır.

Amoksisilin'in farmakodinamik özellikleri:

Farmakoterapötik grup: Sistemik antibakteriyeller; Beta-laktam antibiyotikleri
ATC kodu: J01CA04

Amoksisilin, ampisilinin yarı sentetik türevi olup, pek çok gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaya etkili olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.

Etki mekanizması: Amoksisilin penisilin bağlayan proteinlerin bir ya da daha fazlasına bağlanıp bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek, bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan sentezinin transpeptidasyon basamağını baskılar ve sonuç olarak hücre duvar biyosentezi inhibe olur. Bakteri hücre duvarında mevcut olan ve aktivitesi devam eden otolitik enzimler (otolisin ve murein hidrolaz) tarafından bakteri lise uğratılır ve hücre duvar bütünlüğü sona erer.

Klaritromisin'in farmakodinamik özellikleri:

Farmakoterapötik grup: Sistemik antibakteriyeller; makrolidler
ATC kodu: J01FA09

Klaritromisin, yarı sentetik bir makrolid antibiyotiktir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klaritromisin 500 mg film tablet, Lansoprazol 30 mg mikropellet kapsül, Amoksisilin 1000 mg tablet'in birlikte uygulamaları 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 kullanımından sonra klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin'in gastrik mukoza konsantrasyonları ile ilgili veri bulunmamaktadır. Aşağıda belirtilen sistematik farmakokinetik bilgileri, her ilacın tek başına uygulandığı çalışmalara dayanmaktadır.

Klaritromisin'in farmakokinetik özellikleri

Emilim:

Klaritromisin, oral uygulamadan sonra, gastrointestinal yoldan hızla absorbe edilir. Klaritromisin tabletlerinin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık % 50 dir. Gıda alımı klaritromisin'in absorpsiyonunu etkilemez.

Dağılım:

Açlık durumundaki sağlıklı kişilerde, doruk serum konsantrasyonlarına, oral uygulamadan sonra, 2 saat içinde ulaşılmıştır. Kararlı durumda doruk serum klaritromisin konsantrasyonlarına 2-3 günde ulaşılmış ve her 12 saatte bir 500 mg doz uygulaması ile 2-3 mikrogram/mL'lik değerler elde edilmiştir. Her 12 saatte bir uygulanan 500 mg klaritromisin dozu ile klaritromisin'in eliminasyon yarı ömrü 5-7 saat; ana metaboliti 14-OH klaritromisin ise yaklaşık 7 saattir. Bu dozda klaritromisin farmakokinetiğinin doza bağımlı (non-linear) oluşu hafiftir.

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

Klaritromisin aynı zamanda gastrik mukozaya da penetre olur. Klaritromisin omeprazolle birlikte uygulandığında gastrik mukus ve gastrik mukozadaki klaritromisin seviyeleri, klaritromisin'in tek başına uygulandığındaki seviyelerinden daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Klaritromisin karaciğerde metabolize olur. İdrardaki ana metaboliti olan 14-hidroksiklaritromisin dozun %10-15'ini oluşturur

Eliminasyon:

Klaritromisin'in renal klerensi doz miktarından bağımsız olup, normal glomerüler filtrasyon hızına yakındır. Her 12 saatte bir uygulanan 500 mg'lık dozdan sonra üriner atılım yaklaşık % 30 dur. 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.

Klaritromisin'in bozuk hepatik fonksiyonlu kişilerdeki kararlı durum konsantrasyonları normal kişilerdekinden farklı değildir. Mamafih bozuk hepatik fonksiyonlu kişilerdeki 14-OH klaritromisin konsantrasyonları daha düşüktür. 14-OH klaritromisin'in düşük derecede oluşumu, sağlıklı kişilerle mukayese edildiğinde bozuk hepatik fonksiyonlu kişilerdeki klaritromisin'in renal klerensindeki artış ile, en azından kısmen denkleşmektedir. Klaritromisin'in farmakokinetiği renal fonksiyonu bozuk kişilerde de değişikliğe uğramıştır.

Amoksisilin'in farmakokinetik özellikleri:

Emilim:

Amoksisilin, ampisilin benzeri semi-sentetik geniş spektrumlu bir penisilindir ve mide asitine dayanıklıdır. Besinler ile birlikte alınması amoksisilin aktivitesini etkilemez. Ağız yolundan uygulanmasından sonra süratle emilir. 250 ve 500 mg'lık dozun ağız yolu ile uygulanmasından

yaklaşık 1-2 saat sonra kan konsantrasyonları sırası ile 3.5 mikrogram/ml-5 mikrogram/mL ve 5.5 mikrogram/mL-7.5 mikrogram/mL arasında değişir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Amoksisilin önemli bir metabolizasyona uğramaz.

Eliminasyon:

Amoksisilinin büyük kısmı değişmeden idrarla atılır; birlikte probenesid uygulanması amoksisilinin atılımını geciktirir.

Lansoprazol'un farmakokinetik özellikleri

Emilim:

Lansoprazol mikropellet kapsüller, lansoprazolü enterik kaplanmış granüller olarak içerdiğinden, absorpsiyon, granüller mideden ayrıldıktan sonra başlar. Lansoprazolün absorpsiyonu hızlıdır. Açlık durumunda 1.5-2.2 saat arasında plazma doruk seviyelerine ulaşır. Gıda alımı doruk konsantrasyonunu ve absorpsiyon derecesini % 50 oranında düşürür. Biyoyararlanımı %80-90'dır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine %97 bağlanır. Çoklu dozlardan sonra akümülyasyon görülmez

Biyotransformasyon:

Karaciğerde meatbolize olur. Sülfon metaboliti, ve 5-hidroksilenmiş metaboliti olmak üzere kanda iki metaboliti bulunur.

Eliminasyon:

Lansoprazol atılımı metabolik yolla ve safrayladır. Üriner eliminasyon uygulanan dozun % 15'idir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliğinde plazma proteinlerine bağlanma %1.0-%1.5 azalır. Eliminasyon yarı ömründe kısalma EAA'da azalma olur. Plazmadaki serbest lansoprazol düzeylerinde değişiklik olmaz. C_{maks} ve T_{maks} değişmez.

Karaciğer yetmezliği:

Sirozlu hastalarda eğerinin altında kalan alanda önemli artış ve sülfon metaboliti akümülyasyonu; kompanse sirozlu hastalarda önemli C_{maks} artışı görülür.

Geriyatrik hastalar:

Lansoprazol'ün yaşlılarda klerensi biraz azalmıştır. Bununla birlikte tekrarlanan dozlarla akümülyasyon olmamıştır. Yaşlılarda C_{maks} değişmemiştir. Ortalama plazma yarı ömrü 71 -96 dakika arasındadır. Tekrarlanan doz lansoprazol farmakokinetiğini etkilemez ve ilaç akümülyasyonu oluşmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lansoprazol:

5-150 mg dozlarında lansoprazol ile Sprague-Dawley sıçanlarında gerçekleştirilen 24 aylık iki karsinojenite çalışmasında (insanlardaki mg/m² bazında dozların 1-40 katı dozlarda) lansoprazol, erkek ve dişi sıçanlarda doza bağlı gelişen enterokromafin benzeri hücre (ECL) hiperplazisi ve ECL hücre karsinoidleri gelişimine neden olmuştur. Aynı zamanda her iki cinste gastrik epitelin intestinal metaplazisi insidansını artırmıştır. Erkek sıçanlarda, testiküler interstisiyel hücreli adenom gelişimi artmıştır.

Önerilen insan dozlarının 2-80 katı dozlarda oral lansoprazol tedavisi ile CD-1 farelerinde gerçekleştirilen bir karsinojenite çalışmasında ECL hücre hiperplazisi insidansı artmıştır. Aynı zamanda karaciğer tümörü (hepatoselüler adenom ve karsinomlar) gelişimi görülmüştür. Erkek farelerde testis tümörlerinde artış bildirilmiştir.

Lansoprazol, Ames testinde, *eks vivo* sıçan hepatosit programlanmamış DNA sentezi (UDS) testinde, *in vivo* fare mikronukleus testinde veya sıçan kemik iliği hücre kromozomal aberasyon testinde genotoksik bulunmamıştır. *In vitro* insan lenfosit kromozomal aberasyon testlerinde ise pozitif bulunmuştur.

150 mg/kg güne dek oral lansoprazol, dişi ve erkek farelerin fertilitte ve üreme performansları üzerinde etkili bulunmamıştır.

Amoksisilin

Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Mutajenik potansiyel araştırılmamıştır.

Klaritromisin

Klaritromisin ile çeşitli *in vitro* mutajenite testleri yapılmıştır:

Bir testte zayıf pozitif, bir testte negatif çıkan *in vitro* kromozom aberration testi haricinde hepsinde negatif sonuç elde edilmiştir.

Fertilitte ve üreme çalışmaları 160 mg/kg (mg/m² bazında önerilen insan dozlarının 1,3 katı) dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda östrojen döngüsünde, fertilitede, gebelik ve fetusun yaşayabilirliği üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmamıştır.

Maymun çalışmalarında klaritromisin embriyo kaybına neden olmuştur. Bu etki maternal toksisite oluşturan yüksek dozlara bağlanmıştır.

Tavşanlarda, *in utero* fetus kaybı görülmüştür.

Karsinojenik potansiyelin araştırılması için uzun dönemli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

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)
Sodyum Lauril Sulfat
Disodyum Fosfat
Hidroksipropil selüloz
Kristalize laktoz
Hidroksipropil metil sellüloz
Talk
Titanyum Dioksit
Polietilen Glikol 6000
Polisorbat 80
Poliakrilat
Kolloidal silikon dioksit
Sükroz
Mısır nişastası

6.2. Geçimsizlik

Helipak'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' nin altındaki oda sıcaklığında ve kutusunda saklayınız.
Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Helipak 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

Adı : Actavis İlaçları A.Ş.
Adresi : Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394
Levent- Şişli / İSTANBUL
Tel : 0 212 316 67 00
Fax : 0 212 264 42 68

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

-