

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİO TEDAVİ PAKETİ

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde:

Her bir film tablet 500 miligram klaritromisin içermektedir.

Her bir enterik kaplı mikropellet kapsül 30 miligram lansoprazol içermektedir.

Her bir tablet 1000 miligram amoksisilin baza eşdeğer amoksisilin trihidrat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

| | |
|----------------------|-------------|
| Sodyum siklamat | 12.670 mg |
| Sakkarin sodyum | 2.000 mg |
| Sodyum lauril sulfat | 0.0150 mg |
| Kroskarmelloz sodyum | 70.00 mg |
| Sukroz | 200.9490 mg |

Diğer yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Klaritromisin 500 mg film tablet, sarı, opak, film kaplı, oblong tabletlerdir.

Lansoprazol 30 mg mikropellet kapsülün gövde rengi krem, kapak oranj renkli, opak sert jelatin kapsüller (1 no'lu) içinde, beyaz - kremimsi beyaz renkli pelletler.

Amoksisilin 1000 mg tablet beyaz-hemen hemen beyaz, bir yüzü DMS-1000 yazılı, diğer yüzü ortadan çentikli, oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

TRİO H.pylori enfeksiyonu ve duodenal ülser hastalığının (aktif veya bir yıllık duodenal ülser öyküsü olan hastalarda) tedavisinde endikedir. H.pylori eradikasyonu duodenal ülserin tekrarlama riskini azaltır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 defa 12 saat ara ile (sabah ve akşam) 1 adet 500 mg klaritromisin film tablet, 1 adet 30 mg lansoprazol mikropellet kapsül ve 1 adet 1000 mg amoksisilin tablet birlikte, 7 veya 14 gün süre ile kullanılmalıdır.

TRİO kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altında olan hastalara önerilmez.

Uygulama şekli:

Her ilaç bölünmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Klaritromisin esas olarak karaciğer ve böbrekler vasıtası ile itrah edilir. Böbrek fonksiyonları normal ancak karaciğer fonksiyonları bozuk olan şahıslarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak şiddetli böbrek fonksiyon bozukluklarında (karaciğer fonksiyonları dikkate alınmaksızın) ya doz azaltılmalı ya da doz araları uzatılmalıdır. Kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan az olan hastalarda kullanımı önerilmez.

Lansoprazol metabolize olduktan sonra başlıca safra yolu ile itrah edilir. Bu nedenle ilacın farmakokinetik profili, yaşlılarda uygulanımında olduğu gibi, orta dereceden şiddetli dereceye kadar hepatik bozukluktan etkilenebilir. Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalara, lansoprazol verilirken dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda 30 mg' dan yüksek günlük dozlar kullanılmamalıdır. Ciddi karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda doz azaltılması göz önüne alınmalıdır.

Amoksisilin trihidrat, uzun süreli tedavide tüm güçlü ilaçlarda olduğu gibi, hematopoietik sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları belirli aralıklarla izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

H.pylori ile enfekte pediatrik hastalarda TRİO'nun güvenilirlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda asemptomatik renal ve hepatik disfonksiyon olabilir. Bu hasta grubunda TRİO kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Ciddi renal bozukluğu olan yaşlı hastalarda doz ayarlanması düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TRİO, formülasyonundaki komponentlerin herhangi birine (makrolid antibiyotikleri veya penisilin türevlerine) hipersensitivitesi olduğu bilinen bireylerde kontrendikedir.

Trio'nun sisaprid, pimozid, astemizol, ergotamin, dihidroergotamin veya terfenadin ile birlikte kullanılması kontrendikedir.

Pazarlama sonrası veriler klaritromisin ve/veya eritromisin sisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin etkin maddeleri ile birlikte kullanıldığında kardiyak aritmi (QT uzaması, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsades de Pointes) gibi ilaç etkileşimlerine yol açtığını göstermiştir. Ölümler bildirilmiştir.

Klaritromisin etkin maddesi uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında Trio Tedavi Paketi kesinlikle kullanılmamalıdır. Kadınlarda Torsades de Pointes oluşma riski erkeklerden daha fazla olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TRİO sadece belirtilen endikasyonda ve önerilen şekilde kullanılmalıdır. Bu ambalajda bulunan müstahzarlar ayrı ayrı veya kombinasyon şeklinde, başka tedaviler için kullanılmamalıdır.

Tedavi esnasında mikotik organizmalarla ve bakteriyel patojenlerle süperenfeksiyon riski oluşabilir. Böyle durumlarda, TRİO uygulanması derhal kesilmeli ve uygun bir tedaviye geçilmelidir.

PENİSİLİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA CİDDİ VE BAZEN FATAL AŞIRI DUYARLILIK (ANAFLAKTİK) REAKSİYONLARI BİLDİRİLMİŞTİR. ANAFLAKSİ PARENTERAL TEDAVİ SIRASINDA DAHA SIK OLMASINA RAĞMEN, ORAL PENİSİLİN ALAN HASTALARDA DA MEYDANA GELMİŞTİR. BU REAKSİYONLAR, GEÇMİŞTE PENİSİLİNE VE / VEYA ÇOKLU ALERJENLERE AŞIRI DUYARLILIĞI OLDUĞU BİLİNER KİŞİLERDE ORTAYA ÇIKMASI DAHA OLASIDIR. GEÇMİŞTE PENİSİLİNE AŞIRI DUYARLILIĞI OLDUĞU BİLİNER HASTALARDA SEFALOSPORİNLER İLE TEDAVİ EDİLDİKLERİNDE ŞİDDETLİ REAKSİYONLAR RAPOR EDİLMİŞTİR. AMOKSİSİLİN TEDAVİSİNE BAŞLAMADAN ÖNCE HASTANIN PENİSİLİNE, SEFALOSPORİNLERE VE DİĞER ALERJENLERE AŞIRI DUYARLILIĞI OLUP OLMADIĞI DİKKATLİCE BELİRLENMELİDİR. ALERJİK BİR REAKSİYON OLUŞURSA, AMOKSİSİLİN UYGULAMASI DURDURULMALI VE UYGUN TEDAVİ BAŞLATILMALIDIR. CİDDİ ANAFİLAKTİK REAKSİYONLAR EPİNEFRİN İLE ACİL TEDAVİYİ GEREKTİRİR. OKSİJEN, İNTRAVENÖZ STEROİDLER, ENTÜBASYON DA DAHİL OLMAK ÜZERE HAVA YOLUNUN AÇILMASI AYRICA UYGULANMALIDIR.

KLARİTROMİSİN

KLARİTROMİSİN, DİĞER ALTERNATİF TEDAVİLERDEN HİÇBİRİNİN UYGUN OLMADIĞI KLİNİK DURUMLAR HARİÇ, GEBELERDE KULLANILMAMALIDIR. EĞER BU İLAÇ ALIMI ESNASINDA GEBELİK OLUŞURSA, HASTA FETUSUN UĞRAYACAĞI POTANSİYEL ZARARLAR KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLMELİDİR. TAVSİYE EDİLEN MAKSİMUM İNSAN DOZLARI İLE TEDAVİ EDİLEN İNSANLARDAN ELDE EDİLEN SERUM SEVİYELERİNİN 2 - 17 KATI PLAZMA

SEVİYELERİNİ OLUŞTURAN DOZLAR UYGULANAN MAYMUN, SIÇAN, FARE VE TAVŞANLARDA KLARİTROMİSİNİN, GEBELİK ÜRÜNÜNDE VE/VEYA EMBRİYO-FÖTAL GELİŞİMİNDE ADVERS ETKİLERİ TESPİT EDİLMİŞTİR.

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.

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

Klinik açıdan makrolidler dahil hemen hemen tüm antibakteriyellerin kullanımı ile, hafiften yaşamı tehdit edici düzeye kadar değişen şiddetlerde psödomembranöz kolit görülebilmektedir. Bu nedenle bir antibakteriyel kullanımını takiben diyare görülen hastalarda bu ihtimal akılda tutulmalıdır. Antibakteriyeller ile tedavi barsak florasında değişikliğe ve Clostridium türlerinin aşırı üremesine yol açmaktadır.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (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.

Araştırmalar antibiyotiğe bağlı enterokolitin *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksinden kaynaklandığını göstermektedir. Hafif psödomembranöz enterokolit vakaları genellikle ilaç kesildiğinde düzelmektedir.

C. difficile, CDAD gelişimine katkıda bulunan A ve B ve toksinlerini üretir. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları, morbidite ve mortaliteyi arttırmıştır. Bu enfeksiyonlar, antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerektirebilir. CDAD, antibiyotik kullanımını takiben diyare ile başvuran tüm hastalarda göz önüne alınmalıdır. Orta ve ağır durumlarda sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, protein takviyesi ve *Clostridium difficile*'ye karşı etkili bir antibakteriyel ile tedavi gerekebilir.

Klaritromisin esas olarak karaciğer ve böbrekler vasıtası ile itrah edilir.

Böbrek fonksiyonları normal ancak karaciğer fonksiyonları bozuk olan şahıslarda doz ayarlaması gerekmeden verilebilir. Ancak şiddetli böbrek fonksiyon bozukluklarında (karaciğer fonksiyonları dikkate alınmaksızın) ya doz azaltılmalı veya doz araları uzatılmalıdır.

Klaritromisin ile makrolid grubu diğer antibiyotikler arasında çapraz rezistans olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda myastenia gravis belirtilerinin şiddetlendiği bildirilmiştir.

Bileşiminde bulunan tartrazin lake nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Bu ilaç QT aralığında uzama ile ölümcül ventriküler taşikardiye neden olabilir.

LANSOPRAZOL

Lansoprazol metabolize olduktan sonra başlıca safra yolu ile itrah edilir. Bu nedenle ilacın farmakokinetik profili, yaşlılara uygulanımında olduğu gibi, orta dereceden şiddetli dereceye kadar hepatik bozukluktan etkilenebilir. Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalara, lansoprazol verilirken dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda 30 mg'dan yüksek günlük dozlar kullanılmamalıdır.

Yaşlılarda tmax ve AUC (eğrinin altında kalan alan) değerleri gençlerinkinin 2 katıdır. Hepatik bozukluğu olan yaşlı hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Lansoprazol ile tedaviye semptomatik yanıt alınması; gastrik tümörün bulunmadığı anlamına gelmez. Mide ülserinden şüphe edildiğinde habis bir durum olup olmadığı araştırılmalıdır, çünkü tedavi, semptomları düzelterek tanıyı geciktirebilir.

AMOKSİSİLİN

Penisilin tedavisi uygulanan hastalarda ciddi hatta ölümlle sonuçlanabilen anaflaktoid tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonlar özellikle birçok allerjene duyarlılığı olan kişilerde ve parenteral uygulamada, oral uygulamaya göre daha sık görülür.

Penisiline aşırı duyarlılığı olan kişilere sefalosporinlerle tedavi uygulandığında ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının oluşabildiği bildirilmiştir. Penisilin tedavisine başlamadan önce penisilin, sefalosporin ve diğer allerjenlere karşı önceden duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice sorulmalıdır. Alerjik reaksiyon oluşması durumunda, amoksisilin hemen kesilmeli ve uygun bir tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi anaflaktoid reaksiyonların adrenalini ile acil tedavisi şarttır. Endikasyona göre oksijen ve i.v. steroidler verilmeli, hava yolu açık tutulmalı, gerekirse entübasyon uygulanmalıdır. Uzun süreli tedavide tüm güçlü ilaçlarda olduğu gibi hematopoetik sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları belirli aralıklarla izlenmelidir. Tedavi sırasında bakteriyel patojenler (entrobakter, psödomonas) ve mantarlarla (kandida) süperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır. Böyle bir durumda ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

TRİO da dahil olmak üzere antibakteriyel tedavide kullanılan ilaçlar sadece bakteriyel enfeksiyon tedavisinde kullanılmalıdır. Grip gibi viral enfeksiyonlarda uygulanmamalıdır.

Mikotik veya bakteriyel patojenlerle süperenfeksiyon olasılığı tedavi süresince göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer süperenfeksiyon oluşursa, TRİO tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen bir bakteriyel enfeksiyon veya profilaktik endikasyon yokluğunda TRİO kullanılması hasta için yarar sağlaması olası değildir ve ilaca dirençli bakterilerin gelişme riskini artırır.

Kreatinin klerensi 25 mL/dak'dan düşük hastalarda, TRİO ile ranitidin bizmut sitrat kombinasyonunun kullanımı önerilmez.

Akut porfiri öyküsü olan hastalarda, TRİO ile ranitidin bizmut sitrat kombinasyonu kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

TRİO tedavi paketinin her dozu 200.95 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TRİO, mide asit salgılanmasının uzun süreli inhibisyonuna neden olur. TRİO, emilimi gastrik asit varlığına bağlı olan HIV proteaz inhibitörü atazanavirin sistemik konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltır ve atazanavirin terapötik etkisinde kayıba ve HIV direnç gelişimine neden olabilir. Bu nedenle, TRİO veya diğer proton pompa inhibitörleri atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır.

TRİO, aynı zamanda gastrik pH'nın, biyoyararlanımın önemli bir belirleyicisi olduğu diğer ilaçların (örn., ketokonazol, ampisilin esterleri, demir tuzları, digoksin) emilimini etkileyebilir.

Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada, tek veya birden fazla 60 mg dozda lansoprazol kullanımı ile ne varfarin enantiyomerlerinin farmakokinetiği ne de protrombin zamanı etkilendi. Ancak, eş zamanlı olarak proton pompa inhibitörleri, TRİO ve varfarini birlikte kullanan hastalarda artan Uluslararası Normalize Oran (INR) ve protrombin zamanı rapor edilmiştir. INR ve protrombin zamanında artışlar anormal kanamalara ve hatta ölüme yol açabilir. Eş zamanlı olarak proton pompa inhibitörleri ve varfarin kullanan hastalar INR ve protrombin zamanı artışı için takip edilmesi gerekebilir.

Tek doz çapraz bir çalışmada, TRİO 30 mg omeprazol 20 mg her biri tek başına ve 1 gram sukralfat ile eş zamanlı olarak kullanıldıklarında proton pompa inhibitörlerinin emilimi ertelendi ve biyoyararlanımları sukralfat ile birlikte kullanımda sırasıyla % 17 ve % 16 azaldı. Bu nedenle, proton pompa inhibitörleri sukralfatdan en az 30 dakika önce alınmalıdır. klinik çalışmalarda, antasitlerin TRİO ile birlikte kullanımında, TRİO'nun etkinliğinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

AMOKSİSİLİN

Probenesid, amoksisilin renal tubuler sekresyonunu azaltır. Amoksisilin ve probenesidin eş zamanlı kullanımı, kanda artmış ve uzamış amoksisilin seviyelerine sebep olabilir.

Kloramfenikol, makrolid, sülfonamid ve tetrasiklinler, penisilin bakterisidal etkisini engelleyebilir. Bu sonuç, invitro çalışmalar ile kanıtlanmış olsa da bu etkileşimi yansıtacak yeterli seviyede klinik veri bulunmamaktadır.

KLARİTROMİSİN

Teofilin alan hastalarda klaritromisin kullanımı, serum teofilin konsantrasyonunda artış ile ilişkili olabilir. Yüksek doz teofilin alan hastalarda serum teofilin konsantrasyonunun izlenmesi önerilir.

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

Diğer makrolid antibiyotiklerle olduğu gibi hastalarda sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edilen (örneğin varfarin, ergo alkaloidleri, triazolam, midazolam, lovastatin, dizopiramid, fenitoin ve siklosporin) ilaçlarla birlikte klaritromisin kullanılması, bu diğer ilaçların serum seviyelerinde artmaya neden olabilir.

Pazarlama sonrası spontan raporlamalar, klaritromisin ve oral antikoagülanların eş zamanlı kullanımının, oral antikoagülanların etkilerinin artmasına sebep olduğunu göstermiştir. Bu ilaçların birlikte kullanılması söz konusu olduğunda, protrombin zamanları düzenli olarak dikkatle izlenmelidir.

Klaritromisin ve terfenadinin eş zamanlı kullanımı, terfenadinin aktif asit metabolitinin plazma konsantrasyonlarının, tek başına terfenadin kullanımına müteakiben ulaştığı seviyeden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun yanında, klaritromisin kararlı hale ulaştıktan sonra, klaritromisin ve 14-hidroksi-klaritromisin seviyelerinde, eş zamanlı kullanıma bağlı olarak, bir değişiklik görülmemiştir. Terfenadiri ve klaritromisinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir.

(Bkz. Kontrendikasyonlar)

Tek doz klaritromisin ile karbamazepinin birlikte kullanılması, karbamazepinin artan plazma konsantrasyonlarına neden olmuştur. Kandaki karbamazepin düzeyinin takip edilmesi önerilir.

Klaritromisin ile yapılan klinik çalışmalarda karbamazepin ve terfenadinin aktif asit metabolitinin serum konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.

Kolşisin, CYP3A ve taşıyıcı protein olan P-glikoprotein (Pgp)'nin substratıdır. Klaritromisin ve diğer makrolidlerin CYP3A ve Pgp'yi inhibe ettikleri bilinmektedir. Klaritromisin ve kolsisine birlikte uygulandıklarında Pgp ve/veya CYP3A'nın klaritromisin tarafından inhibisyonu, kolsisine maruziyette artışa öncülük edebilir. Hastalar kolsisin toksisitesinin klinik semptomları yönüyle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klaritromisinin HMG-Co-A redüktaz inhibitörleri, lovastatin ve simvastatin ile birlikte uygulanması ile rabdomiyoliz görülmüştür.

Klaritromisin ve digoksini birlikte kullanan hastalarda yükselmiş digoksin serum konsantrasyonları rapor edilmiştir. Serum digoksin seviyelerinin kontrol edilmesi düşünülmelidir. Klaritromisin ile eş zamanlı olarak digoksin alan hastalarda artmış serum digoksin konsantrasyonları pazarlama sonrası gözlem çalışmalarında bildirilmiştir. Bazı hastalarda potansiyel fatal aritmileri de kapsayan digoksin toksisitesi ile uyumlu klinik bulgular gözlenmiştir. Hastalar digoksin ve klaritromisini birlikte kullanırlarken serum digoksin konsantrasyonları dikkatli izlenmelidir.

HIV enfeksiyonlu yetişkinlere sürekli olarak oral klaritromisin ve zidovudin uygulanması, zidovudinin kararlı durum seviyelerinde düşüğe sebep olabilir. Çocuklarda böyle bir reaksiyon rapor edilmemiştir.

Klaritromisin ile birlikte ritonavir kullanıldığında klaritromisin plazma konsantrasyonu önemli derecede yükselebilir. Klaritromisinin yan etkilerinde (diyare, bulantı, hazımsızlık) artış meydana gelir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalar ritonavir kullanırken, klaritromisin aldığı doza değişiklik yapmaya gerek yoktur. Bununla beraber kreatinin klerensi 30-60 ml/dak. olan hastalarda, klaritromisin dozu % 50, kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altındaki hastalarda % 75 azaltılmalıdır. Klaritromisin ile birlikte ritonavir kullanan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir. 1 g/gün'den daha yüksek klaritromisin dozları ritonavir ile uygulanmamalıdır.

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.

Aşağıda, klinik olarak belirgin bir CYP3A etkileşimi tespit edilen ilaçlar örneklendirilmiştir:

Antiarritmikler: 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.

Ergotamin/dihidroergotamin: Pazarlama sonrası raporlarda klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotaminin es zamanlı uygulanmasının kol ve bacaklarda ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemiyle karakterize akut ergot toksisitesiyle ilişkili olduğuna işaret edilmektedir. Klaritromisin ve bu tıbbi ürünlerin es zamanlı verilmesi kontrendikedir (bkz. KONTRENDİKASYONLAR).

Triazolobenzodiazepinler (Triazolam, Alprazolam) ve İlgili Benzodiazepinler (Midazolam): Eritromisinin, triazolam ve midazolamın klerensinde azalmaya yol açtığı ve bu sebeple bu benzodiazepinlerin farmakolojik etkilerinde artışa sebep olduğu tespit edilmiştir. Pazarlama sonrası raporlar, triazolam ve klaritromisinin eş zamanlı kullanımı sebebiyle ilaç etkileşimi ve SSS etkileri (somnolans, konfüzyon) oluştuğunu göstermiştir.

HMG-Coa Redüktaz İnhibitörleri (Lovastatin, Simvastatin): Diğer makrolidlerde olduğu gibi, klaritromisin için de HMGCoA redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonunda artış bildirilmiştir. Bu ilaçları eşzamanlı alan hastalarda nadir olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir. Hastalar miyopati işaretleri ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Sildenafil (Viagra): Eritromisinin, sildenafilin sistemik maruziyetini (AUC) artırdığı rapor edilmiştir. Buna benzer bir etkileşim klaritromisin ile de görülebilir; bu sebeple sildenafil dozunda azaltma düşünülebilir. (bkz. Viagra ambalaj bilgileri)

Eritromisin ve/veya klaritromisinin siklosporin, karbamazepin, takrolimus, alfetaniil, dizoftramid, rifabutin, kinidin, metilprednisolon, silostazol ve bromokriptin ile CYP3A bazı etkileşimleri için spontan veya yayınlanmış raporlar mevcuttur.

Klaritromisin sisaprid, primozid, astemizol veya terfenadin ile kontrendikedir. (bkz. KONTRENDİKASYONLAR)

Bunlara ilaveten, eritromisin veya klaritromisinin, heksobarbital, fenitoin ve valproat gibi CYP3A ile metabolize olmayan bazı ilaçlarla da etkileştiği rapor edilmiştir.

İlaç/Laboratuvar Test Etkileşimleri

Clinitest® ve Benedict Solüsyonu veya Fehling Solüsyonu kullanılarak, ürede glikoz testi yapıldığında, yüksek ampisilin konsantrasyonlarının yanlış pozitif sonuca sebep olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple, enzimatik glikoz oksidaz reaksiyonları (Clinistix®) önerilmektedir. Ampisilin'in hamile kadınlarda kullanımı sonucu, konjuge estriol, estriol-glukronid, konjuge estron ve estradiolün plazma konsantrasyonlarında geçici azalmalar gözlenmiştir. Bu etki, amoksisilin kullanımı ile de görülebilir.

LANSOPRAZOL

Lansoprazol sitokrom P450 enzim sistemi ile özellikle CYP3A ve CYP2C19 izozimleri ile metabolize olmakla birlikte sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda aynı sistemi kullanan varfarin, antipirin, indometazin, aspirin, ibuprofen, fenitoin, prednizolon, propranolol, alüminyum-magnezyum hidroksit antiasidleri veya diazepam ile klinik olarak önem taşıyan bir etkileşim saptanmamıştır. Lansoprazolün, teofilin ile birlikte kullanımı, teofilin klerensinde minör (% 10) bir artış oluşturabilir. Bu nedenle teofilin ile birlikte kullanım sırasında gereğinde doz ayarlaması yapabilmek için hastalar yakından takip edilmelidir.

Lansoprazolün sukralfat ile beraber kullanımı, absorpsiyonunu geciktirmiş ve lansoprazolün biyoyararlanımını % 30 düşürmüştür. Bu sebeple lansoprazol, sukralfat almadan en az 30 dakika önce kullanılmalıdır. Lansoprazol, alüminyum-magnezyum hidroksit antiasid müstahzarlarından 1 saat sonra uygulandığında, Cmax değerine istatistiksel olarak önemli bir etkisi olmamıştır.

Lansoprazol gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği için biyoyararlanımları açısından gastrik pH'nın önemli olduğu ketokonazol, ampisilin esterleri, demir tuzları, digoksin gibi ilaçların emilimini etkileyebilir.

Lansoprazol antiasidlerle birlikte kullanıldığında biyoyararlılığı azalabilir. Bu nedenle antiasidlerle en az bir saat arayla kullanılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Gebelik Dönemi

TRİO'nun hamilelerde yapılmı° yeterli ve kontrollü çalı°maları mevcut değildir. TRİO hamilelerde sadece potansiyel yararı, bebekteki potansiyel riskden daha fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon Dönemi

Amoksisilin anne sütüne çok düşük miktarlarda geçer. Amoksisilin kullanımı infantlarda duyarlılığa neden olabilir.

Klaritromisinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden bu ihtimal göz önünde tutulmalı ve dikkatli davranılmalıdır.

Lansoprazol ve metabolitleri sığınların sütüne geçmektedir, ancak insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Lansoprazolün etki ve emniyeti belirlenemediğinden emzirenlerde kullanılmamalıdır.

Emzirilen bebeklerdeki ciddi advers etki potansiyeli düşünülerek, emziren annede TRİO tedavisini veya emzirmeyi kesmek konusunda karar, tedavinin anneye sağlayacağı yarar göz önüne alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımını etkilediğine dair herhangi bir bulgu yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidratın yan etkileri organ ve sistemler sınıflaması ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$, çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

TRİO'yu oluşturan ilaçların birlikte kullanıldığı üçlü tedavide, en sık rastlanan ($> \%3$) advers etkiler şunlardır:

| Advers Etkiler | Üçlü tedavi n= 138 (%) |
|--------------------|------------------------|
| Diyare | 7.0 |
| Baş ağrısı | 6.0 |
| Tat alma bozukluğu | 5.0 |

Klinik çalışmalarda gözlenen yan etkilerin büyük çoğunluğu hafif ve geçici türden olup klasik makrolidlere göre gastrointestinal yan etkiye daha az rastlanmaktadır. İlaça bağlı yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakan hastalar % 3'den daha azdır. Bu yan etkiler aşağıda sınıflandırılmıştır.

Sinir sistemi hastalıkları: Konfüzyon, baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: solunum bozukluğu

Gastrointestinal hastalıkları: Koyu renkli feçes, ağız kuruluğu/susama, glossit, rektal kaşıntı, bulantı, oral monoliazis, stomatit, dilde renk değişikliği, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Cilt reaksiyonları

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Miyalji

Genitoüriner sistem hastalıkları: Vajinit, vajinal monoliazis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine iliskin hastalıkları: Karın ağrısı

Advers etki sıklığı açısından, 10 veya 14 günlük üçlü tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmamaktadır

Genel olarak klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat tedavisi hem kısa süreli hem de uzun süreli denemelerde iyi tolere edilmiştir.

Klinik Çalışmalarda İnsidans

Tedaviyi uygulayan hekim tarafından aşağıda belirtilen advers etkilerin, klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat ile tedavi edilen hastaların %1'i veya daha fazlasında ilaçla olasılıkla veya muhtemelen ilişkili olduğu bildirilmiştir ve klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat ile tedavi edilen hastalarda, placebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek oranda görülmüştür.

Kısa Süreli, Placebo Kontrollü klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat Çalışmalarında Muhtemelen veya Olasılıkla Tedavi ile İlişkili Advers Etkilerin İnsidansı

| | Klaritromisin, Lansoprazol ve Amoksisilin trihidrat (N= 2768) | Plasebo (N= 1023) % |
|----------------------------|---|---------------------------|
| Vücut Sistemi/ Advers Etki | % | |
| Tüm Vücut | | |
| Karın Ağrısı | 2.1 | 1.2 |
| Sindirim Sistemi | | |
| Konstipasyon | 1.0 | 0.4 |
| Diyare | 3.8 | 2.3 |
| Mide bulantısı | 1.3 | 1.2 |

%1'den fazla insidansla baş ağrısı görülmüştür ancak bu, placeboda daha yaygındır. Placebo alan hastalar ve 15 mg ve 30 mg klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat alan hastalar arasında da diyare insidansı benzerlik göstermektedir ancak 60 mg klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat alan hastalarda daha fazladır (sırasıyla %2.9, %1.4, %4.2 ve %7.4).

En yaygın olarak bildirilen muhtemelen tedaviyle ilişkili olan advers etki diyaredir.

Klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat alan hastaların veya deneklerin %1'inden daha azında görülen ek advers deneyimler aşağıda verilmiştir.

Tüm Vücut: karın genişlemesi, alerjik reaksiyon, asteni, sırt ağrısı, kandidiyaz, karsinom, göğüs ağrısı, üşüme, ödem, ateş, grip sendromu, malez, boyun ağrısı, ense sertliği, ağrı, pelvik ağrı;

Kardiyovasküler Sistem: anjina, aritmi, bradikardi, serebrovasküler olay/beyin enfarktüsü, hipertansiyon/hipotansiyon, migren, miyokard enfarktüsü, çarpıntı, şok (dolaşım yetmezliği), senkop, taşikardi, vazodilasyon,

Sindirim Sistemi: dışkı anomalisi, anoreksi, kardiyospazm, kolit, , kolelityazis, ağız kuruluğu, dispepsi, disfaji, enterit, erüktasyon, özofajiyal ülser, özofajit, dışkıda renk bozukluğu, flatulans, gastrik nodüller/fundik bez polipleri, gastrit, gastroenterit, gastrointestinal anomali, gastrointestinal bozukluk, gastrointestinal kanama, glosit, diş eti kanaması, hematemez, iştah artışı, artmış salivasyon, melena, ağız ülseri, mide bulantısı ve kusma, mide bulantısı ve kusma ve diyare, gastrointestinal monilyaz, rektal bozukluk, rektal kanama, stomatit, tenesmus, susama, dil hastalığı, ülseratif kolit, ülseratif stomatit;

Endokrin Sistemi: diabetes mellitus, guatr, hipotiroidi;

Kan ve Lenf Sistemi: anemi, hemoliz, lenfadenopati;

Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları: avitaminoz, gut, dehidrasyon, hiperglisemi/hipoglisemi, periferik ödem, kilo alma/kaybetme;

Kas-İskelet Sistemi: artralji, artrit, kemik rahatsızlığı, eklem rahatsızlığı, bacak krampları, kas-iskelet ağrısı, miyalji, miyasteni,ptozes, sinovit;

Sinir Sistemi: anormal rüyalar, ajitasyon, amnezi, anksiyete, apati, konfüzyon, konvülsiyon, demans, depersonalizasyon, depresyon, diplopi, baş dönmesi, duygusal labilite, halüsinasyonlar, hemipleji, hiperkinezi, hipertoni, hipoestezi, insomnia, azalmış/artmış libido, sinirlilik, nevroz, parestezi, uyku bozukluğu, somnolans, anormal düşünce, tremor, vertigo;

Solunum Sistemi: astım, bronşit, artmış öksürük, dispne, epistaksi, hemoptizi, hıçkırık, larenks neoplazileri, akciğer fibrozisi, farenjit, plevral bozukluk, pnömoni, solunum rahatsızlığı, üst solunum yolu iltihaplanması/enfeksiyonu, rinit, sinüzit, stridor;

Deri ve İkincil Organlar: akne, alopesi, kontakt dermatit, cilt kuruluğu, sabit döküntü, saç rahatsızlığı, makulopapüler döküntü, tırnak rahatsızlığı, pruritus, döküntü, deri karsinomu, terleme, ürtiker;

Özel Duyular: görme anomalisi, ambliyopi, blefarit, bulanık görme, katarakt, konjonktivit, sağırılık, göz kuruluğu, kulak/göz rahatsızlığı, göz ağrısı, glokom, otitis media, parosmi, fotofobi, retinal dejenerasyon/rahatsızlık, tat alma duyusu kaybı, tat alma bozukluğu, tinitus, görüş alanı kusuru;

Ürogenital Sistem: regl anomalisi, meme büyümesi, meme ağrısı, meme hassasiyeti, ağrılı adet görme, dizüri, jinekomasti, empotans, böbrek taşı, böbrek ağrısı, lökore, menoraji, menstrüel bozukluklar, penis bozuklukları, poliüri, testis bozuklukları, üretral ağrı, idrara çıkma sıklığı, idrar retansiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, idrara çıkma aciliyeti, idrara çıkma bozukluğu, vajinit.

Pazarlama sonrası

Tüm Vücut: anaflaktik/anafilaktoid reaksiyonlar;

Sindirim Sistemi: hepatoksisite, pankreatit, kusma;

Kan ve Lenf Sistemi: agranülozitoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni ve trombotik trombositopenik purpura;

Kas-İskelet Sistemi: miyozit;

Deri ve İkincil Organlar: eritema multiforme de dahil şiddetli dermatolojik reaksiyonlar, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, (bazıları ölümcül);

Özel Duyular: konuşma bozukluğu;

Ürogenital Sistem: interstisyel nefrit, idrar retansiyonu.

Laboratuvar Değerleri

Klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin trihidrat alan hastalarda laboratuvar parametrelerinde aşağıda belirtilen değişiklikler advers vaka olarak bildirilmiştir:

Anormal karaciğer fonksiyon testleri, artmış SGOT (AST), artmış SGPT (ALT), artmış kreatinin, artmış alkalın fosfataz, artmış globülinler, artmış GGTP, artmış/azalmış/anormal WBC, anormal AG oranı, anormal RBC, bilirubinemi, eozinofil, hiperlipemi, artmış/azalmış elektrolitler, artmış/azalmış kolesterol, artmış glukokortikoidler, artmış LDH, artmış/azalmış/anormal plateletler ve artmış gastrin seviyeleri. Albüminüri, glikozüri ve hematüri gibi ürün idrar anomalileri de bildirilmiştir. Ek izole laboratuvar anomalileri bildirilmiştir.

Klaritromisin için:

Gözlenen yan etkilerin çoğunluğu gastrointestinal sistemle ilgili olup, diyare, kusma, abdominal ağrı, dispepsi ve bulantıdır. Diğer yan etkiler; baş ağrısı, tat değişikliği ve karaciğer enzimlerindeki geçici yükselmelerdir.

Genellikle tat alma bozukluğu ile birlikte koku alma duyusunda değişiklik rapor edilmiştir.

Klaritromisin ile tedavi olan hastalarda diş renginde bozulma görülmüştür. Renk bozukluğu profesyonel diş temizliği ile giderilmiştir.

Bazıları, hipoglisemik ajan veya insulin tedavisi gören hastalarda görülmek üzere nadir olarak hipoglisemi vakaları bildirilmiştir.

İzole trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisin ile seyrek olarak; karaciğer enzimlerinde artış ve sarılıkla veya sarılıksız seyreden hepatoselüler ve/veya kolestatik hepatik disfonksiyon rapor edilmiştir.

Bu hepatik disfonksiyon şiddetli olabilir ve genellikle reversibldir. Çok nadir durumlarda fatal sonuçlanan hepatik yetmezlik rapor edilmiştir ve genellikle alta yatan ciddi hastalık ve/veya aynı anda kullanılan ilaçlarla ilgilidir.

Klaritromisin ve omeprazolün birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda dilde geçici renk değişikliği görülmüştür.

Oral olarak uygulanan klaritromisin ile toksik epidermal nekroliz, ürtiker ve orta derecede deri erüpsiyonundan, anaflaksi ve Stevens-Johnson Sendromuna kadar uzanan allerjik reaksiyonlar oluşmuştur. Oral klaritromisin ile endişe, baş dönmesi, uykusuzluk, kötü rüyalardan, konfüzyon, halüsinasyonlardan, psikoza kadar uzanan geçici santral sinir sistemi yan etkileri rapor edilmiştir. Fakat nedensellik ilişkisi saptanamamıştır.

Klaritromisin tedavisi sırasında, ilacın bırakılması ile ortadan kalkan işitme kaybı görülebilir.

Uzun QT sendromu olan kişilerde eritromisin ve klaritromisin kullanımının, ventriküler taşikardi dahil ventriküler aritmi ve “torsade de pointes” lara yol açabildiği bulunmuştur.

Klaritromisin tedavisi ile glosit, stomatit ve oral monilia, anoreksi, pankreatit, dilde renk değişikliği, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, baş dönmesi spontan olarak rapor edilmiştir.

Bağışıklık Sistemi Bozulmuş Hastalardaki Advers Etkiler:

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

Klaritromisin kullanan hastaların bazı laboratuvar testlerinden hatalı sonuçlar alınabilir.

Bunların başlıcaları aşağıda yer almaktadır:

Karaciğer fonksiyon testleri: ALT, AST, GGT, alkalin fosfataz, total bilirubin, LDH sonuçları olduğundan daha yüksek çıkabilir ancak sapma % 1'in altındadır.

Kan: Lökosit sayısı olduğundan düşük (% 1'in altında sapma), protrombin zamanı olduğundan yüksek (% 1 sapma) çıkabilir.

Böbrek: BUN (% 4 sapma) ve serum kreatinin değerleri (% 1'in altında sapma) olduğundan yüksek çıkabilir.

Klaritromisin ile yapılan klinik deneylerde gözlemlenen yan etkilerin büyük çoğunluğu hafif şiddette ve geçici olarak ortaya çıkmıştır. Miyobakteriyal enfeksiyonu olmayan yetişkin hastaların %3'ünden daha azı, ilaca bağlı yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakmıştır.

Yetişkinlerde en sık bildirilen olaylar diyare (%3), mide bulantısı (%3), tat alma anomalisi (%3), dispepsi (%2), karın ağrısı/rahatsızlığı (%2) ve baş ağrısı (%2) olmuştur. Bu olayların çoğunun hafif veya orta şiddette olduğu bildirilmiştir. Bildirilen advers olaylardan, yalnızca %1'inin şiddetli olduğu bildirilmiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Ürtiker ve hafif şiddette deri döküntülerinden, nadir görülen anaflaksi, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolize kadar çeşitlilik gösteren alerjik reaksiyonlar görülmüştür. Anında bildirilen diğer advers olaylar; glosit, stomatit, oral moniliyaz, anoreksi, kusma, pankreatit, dil renginde bozulma, trombositopeni, lökopeni, nötropeni ve baş dönmesidir. Klaritromisinle tedavi edilen hastalarda diş renginde bozulma bildirilmiştir. Diş renginde bozulma genellikle, profesyonel dental temizlik ile geri döndürülebilir. Temel olarak yaşlı kadınlarda görülen ve genellikle geri döndürülebilir yapıda olan işitme kaybı izole bildirimleri olmuştur. Genellikle tat alma bozukluğu veya tat alma duyu kaybı ile birlikte koku alma duyusunda değişiklikler de bildirilmiştir.

Anksiyete, davranış değişiklikleri, konfüzyonel durumlar, konvülziyonlar, depersonalizasyon, disoryantasyon, halüsinasyonlar, insomnia, manik davranış, kabuslar, psikoz, tinitus, tremor gibi merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları ve vertido da pazarlama sonrası gözlem sırasında bildirilmiştir. Vakalar genellikle ilacın kesilmesinden sonra düzelir.

Artmış karaciğer enzimleri de dahil olmak üzere hepatik fonksiyon bozukluğu ve sarılık ile veya sarılık olmadan hepatosellüler ve/veya kolestatik hepatit, klaritromisin ile seyrek olarak bildirilmiştir. Bu hepatik fonksiyon bozukluğu şiddetli olabilir ve genellikle geri döndürülebilir yapıdadır. Çok nadir durumlarda, ölümlü sonuçlanan hepatik bozukluk bildirilmiştir ve genellikle altta yatan ciddi hastalıklar ve/veya eşlik eden ilaç tedavileriyle ilişkilendirilmiştir.

Nadiren hipoglisemi bildirilmiştir; bu vakalardan bazıları oral hipoglisemik ajanlar veya insülin alan hastalarda görülmüştür.

Diğer makrolidlerde olduğu gibi, klaritromisin; QT uzaması ve ventriküler taşikardi ve torsades de pointes de dahil olmak üzere ventriküler aritmileri ile ilişkilendirilmiştir.

Klaritromisin kullanımı ile aynı zamana rastlayan interstitiyal nefrit bildirimleri de olmuştur.

Özellikle yaşlılarda, klaritromisin ve kolşisinin birlikte kullanımı ile pazarlama sonrası, kolşisin toksisitesi bildirilmiştir; söz konusu vakanın bir kısmı böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmüştür. Bu tür hastaların bazılarında ölüm bildirilmiştir.

Lansoprazol için:

Lansoprazol iyi tolere edilen bir ilaçtır. Lansoprazol kullanımı ile görülebilen belli başlı yan etkiler diyare veya konstipasyon, bulantı, baş ağrısı ve deri döküntüsüdür. İdame tedavisi süresince en sık rastlanan yan etki diyaredir.

Bu belirtiler tedavi kesildiğinde kaybolmaktadır. Kısa dönem ve uzun dönem tedavilerde lansoprazol ile tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak şu yan etkiler görülmüştür:

Bütün Vücutta: Asteni, kandidiyazis, göğüs ağrısı, ödem, ateş, grip benzeri sendrom, ağız kokusu, enfeksiyon, kırıklık.

Kardiyovasküler Sistem: Angina, serebrovasküler hasar, hipertansiyon/hipotansiyon, miyokard enfarktüsü, palpitasyonlar, şok (dolaşım bozukluğu), vazodilatasyon.

Sindirimi Sistemi: Anoreksi, kardiyospazm, kolelityazis, konstipasyon, ağız kuruluğu/susama, dispepsi, disfaji, geğirme, özofajial stenoz, özofagus ülseri, özofajit, feçeste renklenme, flatulans, gastrik nodül/fundal salgı polipleri, gastroenterit, gastrointestinal hemoraji, hematemez, iştah artışı, tükürük artışı, melena, rektal hemoraji, stomatit, tenesmus, ülseratif kolit.

Endokrin Sistem: Diabetes mellitus, guatr, hiperglisemi/hipoglisemi.

Kan ve Lenf Sistem: Anemi, hemoliz.

Metabolik ve Beslenme Bozuklukları: Gut, kilo artışı/kaybı.

Kas ve İskelet Sistemi: Artrit/artralji, kas/iskelet ağrısı, miyalji.

Sinir Sistemi: Ajitasyon, amnezi, anksiyete, apati, konfüzyon, depresyon, baş dönmesi/senkop, halüsinasyonlar, hemipleji, saldırganlık, libido azalması, sinirlilik, parestezi, düşünce bozuklukları.

Solunum Sistemleri: Astım, bronşit, öksürük artışı, dispne, burun kanaması, hemoptizi, hıçkırık, pnömoni, üst solunum yolu inflamasyonu/enfeksiyonu.

Deri ve İlgili Yapılar: Akne, alopesi, kaşıntı, kızarıklık, ürtiker.

Özel Duyu Organları: Bulanık görme, sağırılık, gözde ağrı, otitis media, tat alma bozukluğu, kulak çınlaması, görme alanında azalma.

Ürogenital Sistem: Menstrüel bozukluklar, albüminüri, göğüslerde büyüme/jinekomasti, göğüslerde hassasiyet, glukozüri, hematüri, impotens, böbrek taşı.

Laboratuvar Değerlerinde Değişiklik:

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler AST ve ALT artışı, kreatinin, alkalen fosfataz, globülin ve GGTP seviyelerinde artış, bilirubinemi, eozinofili, hiperlipemi, elektrolit ve kolesterol seviyelerinde artma/azalma, glukokortikoid ve LDH artışı, plateletlerde artma/azalma/düzensizlikler, gastrin düzeylerinde artış.

Amoksisilin için:

Diğer penisilinlerde olduğu gibi amoksisilin nenden olduğu istenmeyen reaksiyonların temelde duyarlılığa bağlı olması beklenebilir. Daha çok penisiline karşı aşırı duyarlılığı daha önceden gözlenmiş ve alerji, astım, saman nezlesi veya ürtiker hikayesi olan hastalarda görülme olasılığı yüksektir. Penisilin kullanımına ilişkin olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Gastrointestinal: Mide bulantısı, kusma, diyare ve hemorajik/ psödomembranöz kolit.

Psödomembranöz kolit semptomları, antibiyotik tedavisi süresince veya antibiyotik tedavisinden sonra görülmeye başlayabilir.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, eritematöz makülopapüler döküntüler, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, aşırı duyarlılık vaskülit ve ürtiker bildirilmiştir.

Not: Söz konusu aşırı duyarlılık reaksiyonları antihistaminlerle, ve gerekirse, sistemik kortikosteroidlerle kontrol altına alınabilir. Söz konusu reaksiyonlar ne zaman görülürse görülsün, hekim görüşüne göre tedavi edilen durumun hayati tehlike teşkil ettiği ve yalnızca amoksisilin tedavisine cevap verdiği durumlar dışında, amoksisilin tedavisi durdurulmalıdır.

Karaciğer: AST (SGOT) ve/veya ALT (SGPT)'de orta düzeyde artış kaydedilmiştir ancak söz konusu bulgunun anlamlılığı bilinmemektedir. Kolestatik sarılık, hepatik kolestasis ve akut sitolitik hepatit de dahil olmak üzere hepatik fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir.

Renal: Kristalüri de bildirilmiştir

Kan ve Lenf Sistemi: Hemolitik anemi de dahil olmak üzere anemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, eozinofili, lökopeni ve agranülositoz; penisilin tedavisi sırasında bildirilmiştir. Söz konusu reaksiyonlar genellikle tedavinin sonlandırılması ile tersine döndürülebilir ve bu reaksiyonların aşırı duyarlılık olgusuna bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Merkezi Sinir Sistemi: Reversibl hiperaktivite, ajitasyon, anskiyete, insomnia, konfüzyon, davranış değişiklikler ve/veya baş dönmesi nadiren bildirilmiştir.

Diğer: Diş renginde bozulma (kahverengi, sarı veya gri lekelenme) nadiren bildirilmiştir. Söz konusu bildirimler çoğunlukla pediatrik hastalarda gerçekleşmiştir. Renk bozukluğu, çoğu vakada, diş fırçalama veya dental temizlik ile azaltılmış veya ortadan kaldırılmıştır.

Laboratuar Değerlerinde Değişiklikler

Olası klinik öneme sahip laboratuar değerleri değişiklikleri şu şekildedir:

Hepatik: artmış SGPT (ALT) %1'den az, SGOT (AST) %1'den az, GGT %1'den az, alkalın fosfataz %1'den az, LDH %1'den az, toplam bilirubin %1'den az;

Hematolojik: azalmış WBC %1'den az, uzamış protrombin zamanı %1;

Renal: artmış BUN %4, artmış serum kreatinini %1'den az. GGT, alkalın fosfataz ve protrombin zamanı verisi yalnızca yetişkin çalışmalarından elde edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hastalar hemen doktorları, zehir kontrol merkezi veya acil servis ile temasa geçmelidirler. Her üç müstahzarın birlikte alımı nedeniyle artmış bir toksisite riski bulunduğuna dair farmakolojik bir veri mevcut değildir.

KLARİTROMİSİN

Klaritromisin aşırı dozda alındığında gastrointestinal semptomlar (örn. karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare) görülebilir.

Aşırı doza eşlik eden advers reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi, klaritromisin plazma seviyeleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizden anlamlı derecede etkilenmez.

LANSOPRAZOL

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

AMOKSİSİLİN

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Helicobacter pylori eradikasyonu için kullanılan kombinasyonlar

ATC kodu: A02BD07

Mikrobiyoloji:

Lansoprazol, klaritromisinin ve/veya amoksisilinin Helicobacter pylori'nin birçok suşlarına karşı etkili olduğu in vitro olarak gösterilmiştir.

Klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilinin üçlü tedavi rejimine rağmen H.pylori 'nin tam olarak eradike olmadığı hastalarda, klaritromisine dirençli H.pylori bulunabilir. Bu nedenle tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, klaritromisin duyarlılık testi yapılması önerilmelidir. Klaritromisine dirençli H.pylori ile enfekte hastalarda klaritromisin/lansoprazol/amoksisilin üçlü tedavi rejimi veya tek antibiyotik içeren tedavi rejimlerinde klaritromisin tercih edilmemelidir.

Lansoprazol 'ün farmakodinamik özellikleri:

Etki mekanizması: Lansoprazol, oral olarak alındıktan sonra gastrik pariyetal hücrelerde aktif sülfonamid türevlerine metabolize olmakta ve bu metabolitler H⁺-K⁺-ATPaz pompasının sülfidril grubunu oksidasyon ile inaktive etmektedir. Lansoprazol, pentagastrin ile stimüle olan gastrik asit salgısını doza bağımlı bir şekilde yaklaşık olarak 36 saat süre ile inhibe eder.

Antisekretuar etkisi: 30 mg lansoprazol oral uygulamadan sonra, bazal asit sekresyonunu ve pentagastrin ile uyarılmış olan asit sekresyonunu önemli derecede ve hızla azaltır. Midenin ortalama pH derecesini belirgin derecede artırır. Lansoprazol yiyeceklerle uyarılmış gastrik asit salgısını ve sekresyon hacmini önemli ölçüde azaltır. Ayrıca pentagastrin ile uyarılmış asit salgısını da azaltır.

Mide ve özofagus üzerine etkileri: Lansoprazol gastrik boşalımı önemli ölçüde yavaşlatır. Lansoprazol özofagus motilitesini ve alt özofagusun sfinkter tonüsünü etkilememektedir. Lansoprazol bazal serum pepsinojen seviyelerini arttırmış ve pepsin aktivitesini düşürmüştür. Gastrik ülserli hastalarda, gastrik pH 'daki artış nitrat redükleyen bakterilerin artışı ve gastrik sıvıdaki nitrit konsantrasyonunun yükselişyle ilgilidir, buna rağmen nitrozamin konsantrasyonunda kaydadeğer bir artış olmamıştır.

Enterokromafine benzer hücre etkisi: 8 hafta boyunca 60 mg/gün lansoprazol kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda, gastrik maligniteye dönüş açısından önemli bir risk faktörü olarak gösterilen enterokromafin benzeri hücrelerin yoğunluğunda herhangi bir artış gösterilememiştir.

Serum gastrinine etkileri: Lansoprazol serum gastrin seviyesinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

Endokrin etkileri: Lansoprazolün, klinik açıdan önemli herhangi bir endokrin etkisi saptanmamıştır.

Diğer etkileri: Lansoprazolün insanlarda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde herhangi bir sistemik etkisi gözlenmemiştir. Lansoprazol 2-8 hafta boyunca günde 15-60 mg oral dozlarda uygulandığında, tiroid fonksiyonu üzerinde klinik açıdan önemli bir etki göstermemiştir.

Amoksisilin'in farmakodinamik özellikleri:

Amoksisilin, ampisilin benzeri oral yoldan kullanılan yarı sentetik bir aminopenisilindir. Etki Mekanizması: Amoksisilin gibi β-laktam antibiyotikler esasen bakterisid etkilidirler. Diğer penisilinler gibi, amoksisilin de bakteri hücre duvarı sentezinin üçüncü ve son dönemini inhibe eder. Amoksisilin bu etkisini bakteri hücre duvarında bulunan özgül penisilin bağlayan proteinlere (PBP'ler) bağlanarak gösterir. Penisilin bağlayan proteinler bakteri hücre duvarı sentezindeki belirli aşamalardan sorumludurlar ve herbir bakteri hücresinde birkaç yüzden birkaç bine değişen sayıda bulunurlar. Bu proteinler farklı bakteri türleri arasında değişiklikler

gösterir. Bu nedenle, diğer penisilinler gibi, amoksisilin'in belirli bir organizmaya karşı intrinsik aktivitesi de ilgili penisilin bağlayan proteine ulaşabilmesi ve ona bağlanabilmesine bağlıdır. Diğer tüm beta-laktam antibiyotikler gibi, amoksisilin'in penisilin bağlayan proteinlerin aracılık ettiği bakteri hücre duvarı senteziyle etkileşmesi sonunda hücrenin lizisine neden olur. Lizis, bakteri hücre duvarında bulunan ve otolizinler olarak adlandırılan enzimlerce gerçekleştirilir. Penisilin bağlayan proteinler ile otolizinler arasındaki ilişki kesin olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, β -laktam antibiyotiklerin bir otolizin inhibitörüyle etkileşmesi olası görülmektedir.

Klaritromisin'in farmakodinamik özellikleri:

Klaritromisin, eritromisin ve azitromisine benzer özelliklere sahip oral yoldan kullanılan makrolid grubuna dahil bir antibiyotiktir. Etki Mekanizması: Diğer makrolit grubu antibiyotikler gibi klaritromisin de 70S ribozomunun 50S alt ünitesine bağlanarak RNA'nın aracılık ettiği bakteri protein sentezini engeller. Belirli organizmalar üzerinde konsantrasyona bağlı bakterisid ya da bakteristatik etki gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

TRİO'ı oluşturan üç ilacın (Klaritromisin 500 mg film tablet, Lansoprazol 30 mg Mikropellet kapsül, Amoksisilin 1000 mg tablet) birlikte kullanımları ile ilgili farmakokinetik çalışma mevcut değildir. Lansoprazol ile amoksisilin veya lansoprazol ile klaritromisin kombinasyonları uygulandığında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Bu üç ilacın birlikte kullanımından sonra klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin'in gastrik mukoza konsantrasyonları ile ilgili farmakokinetik veri mevcut değildir. Aşağıda belirtilen sistematik farmakokinetik özellikler, her ilacın tek başına uygulandığı çalışmalara aittir.

KLARİTROMİSİN

Klaritromisin oral yoldan alındığında süratle absorbe olur. Klaritromisin tabletin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık % 50'dir. Klaritromisinin yemekle beraber alınması absorpsiyonunu ve antimikrobik aktiviteye sahip ana metaboliti 14-OH klaritromisinin oluşmasını önemsiz ölçüde geciktirirse de biyoyararlılığını etkilemez. Bu nedenle müstahzar aç veya tok karnına kullanılabilir.

Oral olarak verilen klaritromisin, sağlıklı ve aç gönüllülerde 2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına erişir. 12 saatte bir 500 mg'lık doz uygulandığında 2-3 mcg/ml'lik kararlı durum doruk serum konsantrasyonlarına ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 12 saatte bir 500 mg olarak verildiğinde 5-7 saattir.

Klaritromisin 12 saatte bir 500 mg olarak uygulandığında ana metaboliti olan 14-OH klaritromisinin ulaştığı kararlı durum doruk konsantrasyonu 1 mcg/ml; eliminasyon yarı ömrü ise 7 saattir.

Metabolitin yukarıda belirtilen kararlı durum doruk konsantrasyonlarına ulaşması açısından tedavinin 2-3 gün sürdürülmesi gereklidir.

Klaritromisin yetişkinlere 12 saatte bir 500 mg olarak verildiğinde % 30 oranında idrarla itrah edilir. Belirtilen bu miktarlara ek olarak her iki doz uygulanmasından sonra ana metabolit olan 14-OH klaritromisin de % 10-15 oranında idrarla atılır. Klaritromisinin renal klerensi büyük ölçüde uygulanan dozdan bağımsız olup, normal glomerüler filtrasyon hızına yaklaşıp.

Karaciğer fonksiyonları bozuk olan şahıslarda klaritromisin kararlı durum konsantrasyonları normal şahıslardan farklılık göstermez ancak 14-OH klaritromisin konsantrasyonları daha düşük olur. Bu şahıslarda renal klerens, normal şahıslara oranla artmakta ve böylece bir ölçüde denkleşme sağlanmaktadır.

Klaritromisin farmakokinetiği renal fonksiyon bozukluğunda değişikliğe uğrar. Klaritromisin ve 14-OH klaritromisin (ana metabolit) vücut doku ve sıvılarına kolaylıkla dağılır. Klaritromisinin serebrospinal sıvıya penetrasyonu ile ilgili bilgi mevcut değildir. Hücrelerde yüksek konsantrasyonlara ulaşması nedeni ile doku konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından yüksektir.

Ör: Bademciklerde 1.6 mcg/ml'lik bir konsantrasyona ulaştığında serum konsantrasyonu 0.8 mcg/ml; Akciğerlerde 8.8 mcg/ml'lik bir konsantrasyona ulaştığında serum konsantrasyonu 1.7 mcg/ml olmaktadır.

Klaritromisin gastrik mukozaya da nüfuz eder. Omeprazol ile birlikte uygulandığında, gastrik mukus ve gastrik mukozadaki klaritromisin düzeyleri, klaritromisin tek başına uygulandığında sağlanan düzeylerden yüksektir.

LANSOPRAZOL

Lansoprazol mikropellet kapsüller, lansoprazolü enterik kaplanmış granüller olarak içerdiğinden absorpsiyon, granüller mideden ayrıldıktan sonra başlar. Lansoprazol oral olarak alındıktan sonra süratle absorbe olur. Oral olarak alınan lansoprazolün biyoyararlanımı % 85'dir. Kanda maksimum konsantrasyona 1.5-2.2 saatte ulaşır. Yemeklerle birlikte alındığında absorpsiyon % 50 oranında düşer. Eliminasyon yarı ömrü 1.4 saattir. Tekrarlanan doz lansoprazol farmakokinetiğini etkilemez ve ilaç birikimine neden olmaz.

Karaciğerde büyük ölçüde metabolizasyona uğrayarak safra ile elimine edilir. Saptanabilen metabolitleri 5-hidroksilansoprazol, sülfon ve sülfür bileşikleridir. Alınan dozun % 15-30'u hidroksi bileşikleri şeklinde idrarla itrah edilir.

Sirozlu hastalarda, eğri altı alanında (AUC) ve Cmax seviyesinde önemli artış görülür.

Lansoprazolün yaşlılarda klerensi biraz azalmıştır. Cmax değişmemiştir.

AMOKSİSİLİN

Semisentetik bir penisilin olan amoksisilin, bir ampisilin analogudur ve mide asidine dayanıklıdır. Yiyeceklerle birlikte verilmesi aktivitesini etkilemez. Oral yoldan alındığında süratle absorbe olur. Vücut doku ve sıvılarına hızla yayılır. Serebrospinal sıvıya ancak meninksler iltihaplı olduğu vakit geçebilir. Kan proteinlerine yaklaşık % 20 oranında bağlanır. 250 mg ve 500 mg'lık dozun ağız yolundan 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'lık kan konsantrasyonuna ulaşır. Amoksisilin oral kullanımdan sonraki 6-8 saat içinde % 60 oranında ve idrarla değişmeden itrah edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Trio Tedavi Paketi'nin içerdiği etkin madde(ler) olan klaritromisin, lansoprazol ve amoksisilin Türkiye ve Dünya'nın çeşitli ülkelerinde yıllardır kullanılmakta olup, hakkındaki tüm bilgiler standart monografların ve vademekum bilgilerinin yer aldığı kitaplarda yer almaktadır. Kullanımları ile görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (4.4 , 4.5 , 4.8 , 4.9).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Klaritromisin 500 mg Film Tablet

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Polivinilpirolidon K25

Koloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Talk

Hidroksipropilmetilselüloz

Titanyum dioksit

Polietilen glikol

İndigo karmin

Tartrazin

Lansoprazol 30 mg Mikropellet Kapsül

Sodyum lauril sülfat
Metil hidroksipropilselüloz
Talk
Titanyum dioksit
Polietilen Glikol 6000
Polisorbat 80
Poliakrilat
Sukroz
Mısır Nişastası
N-Metil glukamin
Mannitol
Jelatin
Kinolin Sarısı
Eritrosin FD&C Red 3
Sarı demir oksit
Amoksisillin 1000 mg Tablet
Krospovidon
Nane aroması
Sodyum siklamat
Sakkarin sodyum
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

TRİO' nun herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVC/Aclar, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo içerisinde

- 2 × Clarithromycin 500 mg Film Tablet

- 2 × Lansoprazole 30 mg Mikropellet Kapsül

- 2 × Amoxicillin 1000 mg Tablet içeren blisterler.
Her karton kutu 7 ve 14 adet blister içermektedir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

206/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİH

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 10.10.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-