

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LASOTAB 15 mg mikropellet kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Lansoprazol 15,00 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz 61,91 mg

Mannitol (E421) 16,75 mg

Disodyum hidrojen fosfat 0,95 mg

Şeker 40,25 mg

Metil paraben sodyum 0,017 mg

Propil paraben sodyum 0,003 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Mikropellet kapsül.

Beyaz opak renkli gövde, kırmızı opak renkli kapak içinde kirli beyaz küreler.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

- Aktif duodenal ülser,
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile seyreden duodenal ülser,
- Aktif benin gastrik ülser,
- NSAİ ilaçlarla ilişkili gastrik ülser,
- Gastroözofageal reflü hastalığı ve eroziv özafajit,
- Zollinger-Ellison sendromunun da dahil olduğu patolojik hipersekresyon durumları.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde lansoprazolün mutad dozları aşağıdadır:

Duodenal ülser: Önerilen oral doz 2 hafta süreyle günde 1 kez 30 mg'dır. Yeterli tedavi olmaması durumunda bu dozda 2 hafta daha kullanılır. İdame tedavisi ise günde 1 kez 15 mg'dır.

Duodenal ülser rekurrensi riskini azaltmak için *H.pylori* eradikasyonu: Üçlü tedavi rejiminde; 7 gün süreyle günde 2 kez (12 saat arayla) 30 mg lansoprazol, 1 g amoksisilin ve 500 mg klaritromisin birlikte uygulanır. İkili tedavi rejiminde ise; 14 gün süreyle günde 3 kez (8 saat arayla) 30 mg lansoprazol ile 1 g amoksisilin birlikte uygulanır.

Gastrik ülser: Önerilen oral doz 4 haftaya kadar günde 1 kez 30 mg'dır. Bu süre içinde tedavi olmazsa aynı dozda 4 hafta daha kullanılabilir.

NSAİ ilaçlarla ilişkili gastrik ülser: Önerilen oral doz 4 hafta süreyle günde 1 kez 30 mg'dır. Yeterli tedavi olmaması durumunda 4 hafta daha kullanılır. Risk altındaki hastalarda veya iyileşmeyen ülserlerde daha uzun süre kullanılabilir.

Gastroözofageal reflü hastalığı ve eroziv özofajitin kısa süreli tedavileri: Önerilen oral doz günde 1 kez 15 mg ya da 30 mg'dır. Lansoprazol etkisini kısa sürede gösterir. Önerilen günde 1 kez 30 mg oral uygulama 4 hafta içinde etkisini göstermez ise başka tetkikler önerilir.

Eroziv özofajitte önerilen oral doz 8 haftaya kadar, günde 1 kez 30 mg'dır. 8 haftalık tedaviye cevap vermeyen hastalarda (%5-10) 8 haftalık ek bir tedavi daha uygulanabilir. İdame tedavisi ise günde 1 kez 15 mg'dır.

Zollinger-Ellison sendromunun da dahil olduğu patolojik hipersekresyon durumları:

Önerilen oral başlangıç dozu günde 1 kez 60 mg'dır. Doz ve tedavi süresi hastanın ihtiyacına göre belirlenmelidir. Günde 2 kez 90 mg'a kadar uygulama yapılan hastalar vardır. 120 mg'dan daha yüksek olan günlük dozlar bölünerek uygulanmalıdır. Aralık vermeden dört yıl süre ile lansoprazol kullanan hastalar bildirilmiştir.

Uygulama şekli:

Lansoprazol yemeklerden önce oral olarak alınmalıdır. Kahvaltıdan önce alınması idealdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz düşürülmeli veya doz aralığı açılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda klerensin azalması nedeniyle doz ayarlanması gerekebilir. Klinik zorunluluk yoksa günlük 30 mg dozun aşılmaması gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LASOTAB mikropellet kapsül, içeriğindeki etkin maddeye (lansoprazol) veya diğer bileşenlerinden herhangi bir maddeye karşı hassasiyeti olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri

Lansoprazol tedavisi gastrik malignite belirtilerini maskeleyebilir. Bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce gastrik malignite olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

Lansoprazole bağlı azalan gastrik asitliğin gastrointestinal sistemde normalde yer alan bakterilerin gastrik miktarını arttırması beklenir.

Lansoprazol tedavisi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskinin kısmen artmasına neden olabilir.

Uzun dönem omeprazol tedavisi ile atrofik gastrit görülmüştür. Bu lansoprazol ile de görülebilir.

Peptik ülser tedavisinde, mütemadiyen NSAID tedavisi alma ihtiyacı olan yüksek riskli hastalarda kontrollü davranılmalıdır.

Geriatrik hastalar: Ülser iyileşme hızı, yan etki insidansı ve laboratuvar testi anormallikleri bakımından yaşlı ve genç hastalar benzer özellikler sergilemektedirler. Bu nedenle yaşlı hastalarda doz ayarlanması ve uygulamada değişiklik yapmak gerekmez.

Pediyatrik hastalar: Lansoprazolün pediyatrik hastalarda kullanılması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği: Orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda ortalama plazma yarılanma ömrü uzar ve eğri altında kalan alan (EAA) değeri artar. Bu nedenle ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda 30 mg'lık günlük doz aşılmamalıdır.

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

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

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

Sukroz uyarısı:

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Mannitol (E 421) uyarısı:

LASOTAB 16,75 mg mannitol içermektedir, ancak dozu nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

Şeker uyarısı:

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürünün her bir kapsülü 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi yan etki beklenmemektedir.

İçeriğinde gecikmiş alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metil paraben sodyum ve propil paraben sodyum bulunmaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lansoprazol esas olarak sitokrom P450 CYP3A4 ve CYP2C19 enzim sistemi ile metabolize olur. Klinik çalışmalarda antiprin, indometazin, ibuprofen, fenitoin, propranolol, prednizolon, diazem, klaritromisin ve terfenadin gibi sitokrom P450 enzimiyle metabolize olan diğer ilaçların sağlıklı gönüllülere uygulanması ile klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir. Bu bileşikler CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP206 ve CYP3A gibi farklı sitokrom izozimleri ile metabolize edilmektedir.

Lansoprazol ile teofilin (CYP1A, CYP3A) eşzamanlı alındığında, teofilin klerensinde küçük bir artış (%10) gözlenmektedir. Teofilin klerensindeki bu ufak değişimin klinik anlamı bilinmemektedir. Klinik olarak etkin teofilin kan düzeylerini elde etmek için, lansoprazol tedavisine başlarken veya keserken, bazı hastaların teofilin dozunda ayarlama gerekebilir. Lansoprazolün amoksisilin ile klinik anlamı olan bir etkileşimi bildirilmemiştir.

Takrolimusun plazma konsantrasyonlarında artışa yol açtığından dolayı birlikte kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

Tek doz 30 mg lansoprazol ile 20 mg omeprazolün tek başlarına ve 1 g sukralfat ile uygulandıkları çapraz tasarımlı bir çalışmada; proton pompası inhibitörlerinin emilimi azalmış ve biyoyararlanımları sırasıyla % 17 ve % 16 oranlarında azalmıştır. Bu nedenle, lansoprazol sukralfattan en az 30 dakika önce alınmalıdır. Lansoprazolün antiasitlerle eşzamanlı uygulanması bu tür bir etkiye yol açmaktadır.

Lansoprazol gastrik asit sekresyonunu uzun süreyle ve güçlü bir biçimde engeller. Bu nedenle teorik olarak, biyoyararlanımında mide pH'nın etkili olduğu bilinen ilaçların (ketokonazol, itrakonazol, ampisilin esterleri, demir tuzları ve digoksin) emilimini etkileyebileceğinden, lansoprazol ile bu ilaçların eş zamanlı uygulanmasında dikkatli olmak gerekir.

Gastrik mukozal iritasyona sebep olabileceğinden etanol ile alınmamalıdır.

Flovoksamin, lansoprazolün plazma konsantrasyonlarını yükselteceğinden birlikte kullanım durumlarında doz azaltma durumu söz konusu olabilir.

Lansoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri, emilimi gastrik asit varlığına bağımlı olan HIV proteaz inhibitörü atazanavirin sistemik konsantrasyonlarını büyük ölçüde azaltır ve atazanavirin terapötik etkisinin kaybına ve HIV direnci gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle, lansoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri, atazanavir ile birlikte uygulanmamalıdır.

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 zamanındaki artışlar anormal kanamalara hatta ölüme yol açabilir. Proton pompası inhibitörü ve varfarinin beraber kullanıldığı hastaların, INR ve protrombin zamanında olabilecek artışlar yönünden izlenmesi gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lansoprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkin doğum kontrolü uygulanmasına gerek yoktur.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Lansoprazolün hayvan çalışmalarında fetusa teratojenik etkisi gösterilmemiştir. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insandaki cevabı yansıtmayacağından, lansoprazol gebelikte ancak açıkça gerekirse uygulanmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Lansoprazol ve metabolitlerinin deney hayvanlarında anne sütüne geçtiği saptanmıştır ancak insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden, anne sütü alan bebeklerde ciddi yan etkiye yol açma potansiyeli ve hayvan çalışmalarında karsinojenite potansiyeline sahip olduğu saptandığından, ilacın anne için önemi de düşünülerek; emziren annelerde emzirmenin mi, yoksa tedavinin mi kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lansoprazolün, 150 mg/kg/gün oral dozlarda (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 40 katı) uygulandığı dişi ve erkek sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerine bir etkisi görülmemiştir.

Hamile sıçanlara maksimum 150 mg/kg/gün (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 40 katı) ve hamile tavşanlara 30 mg/kg/gün (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 16 katı) oral dozlarda uygulandığı teratojenite çalışmalarında fertilitenin bozulması veya fetus hasarlarını gösteren herhangi bir veri saptanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lansoprazolün araç ve makine kullanımı gibi dikkat isteyen eylemlere bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda lansoprazol ile ilgili en sık bildirilen yan etkiler ve ilaçla ilişkisi daha belirgin olan istenmeyen reaksiyonlar aşağıda vücut sistemlerine ve sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Her bir sistem organ sınıfı içinde advers etkiler, aşağıdaki tanımlamalara uygun olarak sınıflandırılmıştır. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, eozinofili, lökopeni

Seyrek: Anemi

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Glukokortikoid artışı, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: İnsomnia, halüsinasyon, sersemlik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uykusuzluk, vertigo, parestezi, şuur bulanıklığı, tremor

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Anjina, aritmi, göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, karın ağrısı, kabızlık, kusma, şişkinlik, ağız ve boğaz kuruluğu

Seyrek: Glossit, yemek borusu kandidiyazı, pankreas iritasyonu, tat alma bozukluğu

Çok seyrek: Kolit, stomatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

Seyrek: Hepatotoksisite, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, döküntü

Seyrek: Peteşi, purpura, fotosensitivite, eritema multiforme

Çok seyrek: Stevens- Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem romatizması, miyalji

Üriner sistem hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Tüm dünyada yapılan Faz 2 ve 3 çalışmalarında 6100'den fazla hastaya farklı doz ve sürelerde lansoprazol uygulanmıştır. Hem kısa dönemli, hem de uzun dönemli çalışmalarda tedavi genellikle iyi tolere edilmiştir.

Bu çalışmalarda olasılıkla lansoprazol kullanımı ile ilişkili, %1'den daha sık ve plasebo grubundan fazla gözlenen yan etkiler; karın ağrısı (%1.8), bulantı (%1.4) ve diyare (%3.6)'dir.

Baş ağrısı %1'den yüksek oranda görülmekle birlikte, plasebo grubunda daha siktir. Plasebo grubunda ve lansoprazolün 15 ve 30 mg uygulandığı hastalarda diyare sıklığı benzer olmakla birlikte, lansoprazolün 60 mg uygulandığı grupta daha siktir (sırasıyla %2.9, %1.4, %4.2 ve %7.4) İdame tedavisinde olasılıkla tedaviyle ilişkili olarak en sık gözlenen yan etki diyaredir.

Yerel ve çok uluslu çalışmalarda hasta veya deneklerde ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) aralığında gözlenen diğer yan etkiler aşağıda belirtilmektedir.

Genel: Anafilaktoid benzeri reaksiyon, asteni, kandidiyazis, göğüs ağrısı (hiçbir şekilde açıklanamayan), malez, karında şişlik, alerjik reaksiyonlar, sırt ağrısı, karsinom, titreme, ödem, ateş, grip benzeri semptomlar, halitozis, enfeksiyon (hiçbir şekilde açıklanamayan), boyun ağrısı, boyunda sertlik, ağrı, pelvik ağrı.

Kardiyovasküler sistem: Anjina, serebrovasküler olaylar/serebral enfarktüs, aritmi, bradikardi, hipertansiyon/hipotansiyon, miyokard enfarktüsü, palpasyon, şok (dolaşım bozukluğu), senkop, taşikardi, vazodilatasyon, migren.

Sindirim sistemi: Anormal dışkılama, melena, anoreksi, bezoar, konstipasyon, ağız kuruluğu, susama, dispepsi, disfaji, geğirme, özofagus stenozu, özofagus ülseri, özofajit, feçeste renk değişiklikleri, flatulans, gastrik nodüller/fundus salgı bezlerinde polipler, kardiyospazm, kolelitiazis, enterit, gastrit, gastroenterit, kolit, gastrointestinal anomali, gastrointestinal bozukluk, gastrointestinal kanama, hematemez, iştah artışı, barsak kanaması, rektal bozukluk, rektal kanama, tenesmus, stomatit, ülseratif kolit, kusma ve bulantı ve ishal, ülseratif stomatit, dilde değişiklikler, ağız ülserasyonu, artmış salivasyon, glossit, diş eti kanaması, oral moniliazis

Endokrin sistem: Diabetes mellitus, hiperglisemi/hipoglisemi, guatr, hipotiroid

Hematolojik ve lenfatik sistem: Agranülositoz, anemi, aplastik anemi, hemoliz, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, lenfadenopati.

Metabolitik bozuluklar ve beslenme: Gut, kilo alma/kilo kaybı, dehidratasyon, periferik ödem, hiperglisemi/hipoglisemi

Kas-iskelet sistemi: Artrit, artralji, muskuloskeletal ağrı, miyalji, kemik bozukluğu, eklem bozukluğu, bacak krampları, miyasteni, sinovit

Sinir sistemi: Ajitasyon, amnezi, anksiyete, apati, konfüzyon, depresyon, sersemlik, bayılma, halüsinasyon, hemipleji, saldırganlıkta artma, libido azalması/artması, sinirlilik, parestezi, düşünce bozuklukları, uyku bozukluğu, uykusuzluk, anormal rüyalar, somnolans, konvülziyon, depersonalizasyon, diplopi, emosyonel labilite, nevroz, tremor, vertigo, hiperkinezi, hipertoni, hipestezi

Solunum sistemi: Astım, bronşit, öksürükte artma, dispne, epistaksis, hemoptizi, hıçkırık, pnömoni, üst solunum yolu enflamasyonu/enfeksiyonu, larenkste neoplazi, farenjit, plevral bozukluk, solunum bozukluğu, rinit, sinüzit, stridor

Deri ve ekleri: Akne, alopesi, pruritus, döküntü, ürtiker, kontakt dermatit, kuru cilt, saç bozukluğu, deri bozukluğu, tırnak bozukluğu, makülopapüler döküntü, fiks erüpsiyon, terleme, deri kanseri

Özel duyurular: Bulanık görme, anormal görme, konjunktivit, kuru göz, fotofobi, retinal dejenerasyon, sağırılık, göz ağrısı, görme alanı kusuru, duymada bozukluk, otitis media, konuşmada bozukluk, tat alma duyusunda bozukluk, tat duygusu kaybı, kulak çınlaması, parosmi

Ürogenital sistem: Adet düzensizlikleri, anormal adet, dismenore, menoraji, lökore, albüminüri, memede büyüme/jinekomasti, meme ağrısı, memede hassasiyet, glukozüri, hematüri, impotans, böbrek taşı, üriner sistem taşları, böbrek ağrısı, dizüri, poliüri, uretal ağrı, üriner sistem enfeksiyonu, sık idrara çıkma, sıkışma, işeme sorunu, peniste sorun, testislerde bozukluk, vajinit.

Pazarlama Sonrası İstenmeyen Etkiler

Lansoprazolün pazarlanmasından sonra ek bazı istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bunların büyük bir kısmı yabancı kaynaklıdır ve lansoprazol ile ilişkileri kurulmamıştır. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü bilinmeyen bir grup tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklık derecesi tahmini yapılamamıştır. Bu istenmeyen etkiler aşağıda sıralanmıştır.

Genel: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Sindirim sistemi: Hepatotoksisite, pankreatit, kusma

Hematolojik ve lenfatik sistem: agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura

Kas-iskelet sistemi: Miyozit

Deri ve ekleri: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (bazen hayatı tehdit edici) gibi ciddi dermatolojik reaksiyonlar

Özel duyurular: Konuşmada bozukluk

Ürogenital sistem: İntertisyel nefrit, idrar retansiyonu

Laboratuvar testlerindeki değişimler: Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk, SGOT (AST) artışı, SGPT (ALT) artışı, kreatinin artışı, alkalen fosfataz artışı, globülinlerde artış, GGPT artışı, lökosit değerlerinde artma/azalma/değişiklik, eritrositlerde anormallik, bilirubinemi, eozinofili, hiperlipidemi, elektrolitlerde artma/azalma, trombositlerde artma/azalma/değişiklik ve gastrin değerlerinde artma, albümin globülin oranında değişiklik, kan potasyum seviyesinde artış, kan üre düzeyinde artış, hemoglobinde düşüş, kolesteralde artma/azalma, glukokortikoidlerde artma, LDH artışı, gaitada gizli kan pozitifliği, idrarda kristal varlığı görülebilir. Ek bazı izole laboratuvar değişiklikleri bildirilmiştir.

SGOT ve SGPT değerlerinin takip edildiği plasebo kontrollü çalışmalarda, son kontroldeki enzim artışlarının plasebo grubunda %0.4 (4/978) ve lansoprazol grubunda %0.4 (11/2677) oranında normalin üst sınırların üç katına çıktığı saptanmıştır. Çalışmalar boyunca, lansoprazol grubundaki hiçbir hastada sarılık bildirilmemiştir.

Lansoprazolün amoksisilin veya amoksisilin/klaritromisin ile kombine kullanıldığı araştırmalarda; bu kombinasyonlar ile ilişkili laboratuvar bulgusu anormallikleri gözlenmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lansoprazolün fare (vücut yüzey alanına göre insanlara önerilen maksimum dozun 1300 katı) ve sıçanlara (vücut yüzey alanına göre insanlara önerilen maksimum dozun 675.7 katı) 5000 mg/kg'a kadar uygulanması ile ölüm veya herhangi bir klinik bulguya rastlanmamıştır.

Lansoprazol, hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılamamaktadır. 600 mg lansoprazol kullandığı bildirilen bir vakada semptomatik ve destekleyicidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02B C 03

Lansoprazol, bir antisekretuar bileşik grubu olan benzimidazoller arasında yer alır. Antikolinergik ve histamin H-2 reseptörleri üzerinde antagonistik etkisi yoktur, gastrik pariyetal hücrelerin sekretuar yüzeyindeki (H⁺,K⁺) ATPaz enzim sistemini spesifik olarak inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu engeller. Pariyetal hücre içerisindeki bu enzim sistemi asit (proton) pompası olarak adlandırıldığından, asit üretiminin son basamağını bloke eden lansoprazol gastrik asit pompası inhibitörü olarak sınıflandırılır. Doza bağımlı olan bu etkisi ile lansoprazol, bazal ve uyarılmış asit salgısını uyarandan bağımsız olarak engeller.

Antisekretuar aktivite:

Lansoprazolün oral uygulanmasının ardından bazal asit çıkışı anlamlı olarak düşürdüğü ve ortalama gastrik pH ile gastrik pH'ın 3 ve 4'ün üzerinde olduğu süreyi de anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca hem besinle uyarılmış gastrik asit çıkışı ve sekresyon volümünü, hem de pentagastrinle uyarılmış asit salgısını anlamlı olarak düşürmüştür.

Lansoprazol, asit hipersekresyonu olan hastalarda bazal ve pentagastrinle uyarılmış asit sekresyonunu anlamlı olarak azaltmıştır. Sekresyon volümü, asidite ve asit çıkışında insüline bağlı oluşan normal artışları da düşürmüştür.

		Lansoprazol				Omeprazol	
		15 mg		30 mg		20 mg	
Parametre	Bazal Değer	1. gün	5. gün	1. gün	5. gün	1. gün	5. gün
Ortalama 24 saatlik pH	2.1	2.7+	4.0+	3.6*	4.9*	2.5	4.2+
Ortalama gece pH'ı	1.9	2.4	3.0+	2.6.	3.8*	2.2	3.0+
Gastrik pH'in >3 olduğu süre (%)	18.	33+	59+	51*	72*	30+	61+
Gastrik pH'in >4 olduğu süre (%)	12.	22+	49+	41*	66*	19.	51+

Not: İntragastrik pH'ın >4 olması gastrik asidin %99 azaldığını gösterir.

*(p<0.05) bazal, lansoprazol 15 ve omeprazol

Bu çalışmada ilk dozun ardından gastrik pH'daki artış 30 mg lansoprazol ile 1-2 saatte, 15 mg lansoprazol ile 2-3 saatte, 20 mg omeprazol ile 3-4 saatte gerçekleşmiştir. Tekrarlayan günlük dozların ardından gastrik pH'daki artış 30 mg lansoprazol ile dozdan sonraki 1 saat içerisinde, 15 mg lansoprazol ve 20 mg omeprazol ile ise 1-2 saat içerisinde gözlenmiştir.

Asit salgısının engellenmesi antimikrobialerin *Helicobacter pylori* eradikasyon etkilerini de artırır. Lansoprazolün günde tek doz, günde iki ve üç kez uygulandığı bir çapraz tasarımlı çalışmanın sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Parametre	30 mg qd	15 mg bid	30 mg bid	30 mg tid
Gastrik pH'in >5 olduğu süre (%)	43	47	59+	77*
Gastrik pH'in >6 olduğu süre (%)	20	23	28	45*

*(p<0.05) lansoprazol 30 mg qd'ye göre

+(p<0.05) lansoprazol 30 mg qd. 15 mg bid.30 mg bid.

İntragastrik pH ölçümleri ile değerlendirilen gastrik asit sekresyonu inhibisyonu, tekrarlayan dozlardan 2-4 gün sonra yavaşça normal değerlere dönmektedir. Lansoprazol kullanımı ile rebound asidite görülebilmektedir.

Enterokromafin-benzeri hücreler üzerindeki etki:

Sıçanlara yaşam boyu 150 mg/kg/gün dozlarda lansoprazol uygulanması ile, özellikle dişi sıçanlarda, belirgin hipergastrineminin ardından enterokromafin benzeri hücre poliferasyonu ve karsinoid tümör oluşumu gözlenmiştir.

En az bir yıl süreyle aralıksız lansoprazol tedavisi alan yaklaşık 150 hastanın mide korpusundan alınan biyopsi örnekleri sıçan çalışmalarına benzer sonuçlar göstermemiştir. Uzun süreli lansoprazol tedavisi uygulanan hastalarda gastrik tümör gelişme riskinde artış olup olmadığını değerlendirebilmek için uzun dönem verilerine gereksinim duyulmaktadır.

İnsanlardaki diğer gastrik etkiler:

Lansoprazol mide fundusundaki mukoza/kan akımını anlamlı olarak etkilememiştir. Gastrik asit inhibisyonuna bağlı normal fizyolojik etkilerden dolayı, antrum, pilor ve duodenal bulbus kanlanmasında %17'ye varan azalma gözlenmiştir. Lansoprazol sindirilebilen katı maddelerin mideden boşalmasını geciktirmektedir. Bazal durumdaki ve besin veya insülin ile uyarılmış pepsinojen salgısını arttırmakta, pepsin aktivitesini ise azaltmaktadır. İntragastrik pH'ı arttıran diğer ilaçlarda olduğu gibi, gastrik pH artışları, mide ülseri olan hastalarda mide sıvılarındaki nitrat-indirgeyen bakteri sayısı ve nitrit konsantrasyonundaki artışla ilişkili bulunmuştur. Nitrosamin konsantrasyonlarında anlamlı bir artış gözlenmemiştir.

Serum Gastrin Düzeylerine Etkisi 2100'den fazla hastaya oral yoldan 15-60 mg doz aralığında lansoprazol uygulanmasının ardından ortalama açlık serum gastrin düzeyleri bazal değerlere göre %50-5100 oranında artmış, ancak tedavi sonrasında normal seviyelere dönmüştür. Bu artışlar tedavinin ilk iki ayında plato değerlere ulaşmış, ilacın kesilmesinden sonraki dört hafta içerisinde tedavi öncesi düzeylere düşmüştür.

Endokrin Etkileri

Bir yıla kadar süren çalışmalarda endokrin sistem üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu araştırmalarda testosteron, luteinizing hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), prolaktin, kortizol, östradiol, insülin, aldosteron, parathormon, glukagon, troid uyarıcı hormon (TSH), triiyodotironin (T3), troksin (T 4), somatotropik hormon üzerinde çalışılmıştır. Lansoprazolün

15-60 mg doz aralığında bir yıla kadar varan sürelerle uygulanması seksüel fonksiyon üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmamıştır. Ayrıca, iki-sekiz hafta boyunca oral yoldan uygulanması ile tiroid fonksiyonu üzerinde anlamlı bir etki saptanmıştır.

Diğer etkiler:

Lansoprazolün merkezi sinir sistemi, lenfoid, hematopoitik, renal, hepatik, kardiyovasküler veya solunum sistemi üzerinde sistemik bir etkisinin oluşmadığı saptanmıştır. Tedavi öncesi geniş çaplı bazal göz muayenelerinin yapıldığı 56 hastaya maksimum 180 mg/gün dozda lansoprazol uygulanmış ve bu hastalar 58 aya kadar varan sürelerle izlenmiştir. Hiçbir hastada vizuel toksisite gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Enterik-kaplı formülasyon şeklinde oral yoldan uygulanan lansoprazolün absorpsiyonu hızlıdır ve maksimum serum konsantrasyonuna yaklaşık 1.7 saatte ulaşılır. 15-60 mg aralığında oral yoldan tek doz uygulanması ile elde edilen maksimum serum konsantrasyonları (Cmaks) ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri doz ile doğru orantılıdır. Lansoprazol tekrarlayan dozlarda uygulandığında vücutta birikmez ve farmakokinetik özellikleri değişmez. Lansoprazol hızlıca emilir, oral uygulamadan 1.7 saat sonra Cmaks değerlerine ulaşılır ve biyoyararlanımı %80'dir. Midede besin maddelerinin bulunması halinde lansoprazolün absorpsiyonu azalır. İlacın aç karnına değil de yemekten sonraki 30 dakika içinde verilmesi Cmaks ve EAA değerlerinde yaklaşık %50 oranında azalmaya yol açmıştır. Sağlıklı kişilerde ortalama plazma yarı ömrü 1.5 (±1.0) saattir.

Dağılım:

Lansoprazol %97 oranında proteine bağlanır. 0.05-5;0 mcg/ml konsantrasyon aralığında plazma proteinlerine bağlanma oranı değişmez.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol yüksek oranda karaciğerde metabolize olur; plazmada ölçülebilir miktarlarda iki metaboliti (hidroksillenmiş sülfenil ve sülfon) saptanmıştır. Bu metabolitlerin hiç veya çok

düşük antisekretuar aktiviteleri vardır. Lansoprazolün pariyetal hücre kanalcıklarında (H⁺,K⁺) ATPaz yolu ile asit üretimini engelleyen iki aktif metabolite dönüştüğü düşünülmekle birlikte, bu metabolitler kanda gösterilememiştir.

Eliminasyon:

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

Lansoprazolün oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, idrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Bir çalışmada; C¹⁴'ün oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, uygulanan radyasyonun yaklaşık 1/3'ü idrarda, 2/3'ü feçeste saptanmıştır. Bu durum lansoprazolün metabolitlerinin anlamlı olarak safra ile atıldığını göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bu konu hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

12 erkek ve 6 kadın sağlıklı deneği içeren bir çalışmada; farmakokinetik özellikler ve intragastrik pH sonuçları bakımından cinsiyetler arasında bir farklılık saptanmamıştır.

İrk:

A.B.D.'de yapılan 12 araştırmadan (n=513) elde edilen ortalama farmakokinetik verilerle Asya'da yapılan iki çalışmadan (n=20) elde edilen veriler karşılaştırıldığında Asya'lı deneklerdeki ortalama EAA değerlerinin Amerika'daki deneklerdeki değerlerin iki katı olduğu saptanmıştır. Ancak bireysel farklılıkların yaygın olduğu gözlenmiştir. Cmaks değerleri ise karşılaştırılabilir özelliktedir.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

24 ay süreli iki karsinogenez çalışmasında; Sprague-Dawley sıçanlarına oral yoldan 5-150 mg/gün aralığında [önerilen insan dozu olan 30 mg/gün (22.2 mg/m²) değeri baz alınarak, orta boylu 50 kg ağırlığında bir kişinin vücut yüzeyine göre (1.46 m²) maruz kalınan ilaç miktarının 1-40 katı] lansoprazol uygulanmıştır. İlaç her iki cinsiyette de doza bağlı enterokromafin-benzeri hücre hiperplazisi ve karsinoide yol açmıştır. Ayrıca her iki cinsiyette de gastrik epitelin intestinal metaplazisi insidansında artma gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda testiküler interstiyel hücre adenomu insidansında doza bağlı artışlar olduğu saptanmıştır. 15-150 mg/kg/gün aralığında (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 4-40 katı) ilaç uygulanan sıçanlardaki adenom insidansı bu sıçan türü için normal insidansın (%1.4-10 aralığı) üzerindedir. Bir yıl süren bir toksisite çalışmasında 50 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 13 katı) ilaç uygulanan 30 sıçanın 1'inde testiste interstiyel hücre adenomu gözlenmiştir.

24 ay süreli bir karsinogenez çalışmasında lansoprazol CD-1 farelerine 15-600 mg/kg/gün doz aralığında (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 2-80 katı) oral yoldan uygulanmıştır. Lansoprazol gastrik enterokromafin benzeri hücre hiperplazisinde doza bağlı bir artışa yol açmıştır. Ayrıca hepatoselüler adenom ve karsinom insidansında da bir artış gözlenmiştir. 300-600 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 40-80 katı) ilaç uygulanan erkek fareler ile 150-600 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 10- 80 katı) lansoprazol uygulanan dişi farelerde tümör insidansı, bu sıçan türü için normal insidansın üzerindedir.

Lansoprazol, Ames testi, sıçan hepatositlerde yapılan *ex vivo* DNA sentezi testi, farelere uygulanan *in vivo* mikronükleus testi ve sıçan kemik iliği hücresinde yapılan kromozom aberasyon testinde genotoksik bulunmamıştır.

Lansoprazolün Sprague Dawley sıçanlarına 150 mg/kg/gün dozlarda uygulandığı 24 aylık karsinojenite çalışmalarında testisin Leydig hücrelerinde selim neoplazmalar da dahil olmak üzere çeşitli proliferatif değişikliklerde kontrol grubuna göre artış olduğu gözlenmiştir.

Lansoprazolün yaşam boyu uygulandığı sıçanlarda görülen diğer bulgular; fokal pankreas atrofisi, timusta difuz lenfoid hiperplazi ve spontan retina atrofisidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Mannitol (E 421)

Kalsiyum CMC

Disodyum Hidrojen Fosfat

Hafif Magnezyum Karbonat

Şeker

Metil Paraben Sodyum

Propil Paraben Sodyum

PVPK-30 (Polivinil pirolidon)

Tween 80

Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC E5)

HPMC P-55

Talk

Setil Alkol

Titanyum Dioksit (E 171)

Kapsül kabuğu olarak:

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

Eritrosin FD&C red3 (E 127)

İndigotin-FD&C blue 2 (E 132)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°Cnin altında oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

30 mikropellet kapsül içeren, PVC/PVDC/Opak blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.ř.

General Ali Rıza Gürcan Caddesi

Merter İř Merkezi Bağımsız Bölüm 2/2 Güngören/İSTANBUL

lkesi: Türkiye

Telefon: 0 212 481 20 95

Faks: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

239/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ