

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPAGİS® 30 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Lansoprazol 30 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Şeker kürecikleri 102 mg

Mannitol 90 mg

Sukroz 7,74 mg

Sodyum nişasta glikolat 9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz renkli, sert jelatin kapsüller içerisinde enterik kaplı pelletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Duodenal ülser ve gastrik ülser,
- Reflü özofajit tedavisi ve profilaksisi,
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)'nin neden olduğu ülserlerin tedavisi için uygun antibiyotik ile birlikte *H.pylori* eradikasyonu,
- Sürekli NSAİ ilaç tedavisi gereken hastalardaki NSAİ ilaç ile ilişkili duodenal ve benign gastrik ülser tedavisi ve profilaksisi,
- Semptomatik gastroözofageal reflü hastalığı,
- Zollinger-Ellison sendromunun da dahil olduğu patolojik hipersekresyon durumları.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde lansoprazolün mutad dozları aşağıdadır:

**Duodenal ülser:** Önerilen oral doz 2 hafta süreyle günde 1 kez 30 mg'dır. Bu süre içinde tam olarak iyileşemeyen hastalarda tedavi süresi aynı dozda 2 hafta daha uzatılır.

**Gastrik ülser:** Önerilen oral doz 4 haftaya kadar günde 1 kez 30 mg'dır. Ülser genelde 4 hafta içinde iyileşir, ancak bu süre içinde tam olarak iyileşemeyen hastalarda tedavi süresi aynı dozda 4 hafta daha uzatılır.

**Reflü özofajit:** Tavsiye edilen doz 4 hafta süreyle günde bir defa 30 mg'dır. Bu süre içinde tam olarak iyileşmeyen hastalarda, tedavi süresi aynı dozda 4 hafta daha uzatılır.

**Reflü özofajitin profilaksisi:** Önerilen doz günde bir defa 15 mg'dır. Gerekli hallerde doz günde bir defa 30 mg'a çıkartılabilir.

***Helicobacter pylori* eradikasyonu:** Kombinasyon tedavisinde bakteriyel direnç, tedavi süresine (genellikle 7 gün fakat bazen 14 güne çıkabilir) ve uygun antibakteriyel ajanın seçimine dikkat edilmelidir.

Aşağıdaki antibakteriyel ajanlarla birlikte kombine olarak tavsiye edilen lansoprazol dozu 7 gün boyunca günde 2 kez 30 mg:

Klaritromisin 250-500 mg günde iki kez + amoksisilin 1 g günde 2 kez

Klaritromisin 250 mg günde iki kez + metronidazol 400-500 mg günde 2 kez

Klaritromisin; lansoprazol, amoksisilin veya metronidazol ile kombine edildiğinde *H. pylori* eradikasyonu %90 oranına çıkmıştır. Altı aylık başarılı bir eradikasyon tedavisinden sonra, tekrar enfeksiyon riski düşüktür; dolayısıyla nüks etmesi beklenmez.

**Sürekli NSAİ ilaç tedavisi gereken hastalardaki NSAİ ilaç ile ilişkili duodenal ve benign gastrik ülser tedavisi:** Önerilen doz 4 hafta süreyle günde bir defa 30 mg'dır. Bu süre içinde tam olarak iyileşmeyen hastalarda tedavi süresi 4 hafta daha uzatılabilir. İyileşmesi zor ülserli veya bu riski taşıyan hastalar için muhtemelen daha uzun süreli bir tedavi kürü ve/veya daha yüksek doz uygulanır.

**Uzun süreli NSAİ ilaç tedavisi gereken risk altındaki hastalardaki (>65 yaş ya da gastrik veya duodenal ülser geçmişi) NSAİ ilaç ile ilişkili gastrik ve duodenal ülser profilaksisi:** Önerilen doz günde bir defa 15 mg'dır. Eğer tedavi etkisini göstermezse günde bir defa 30 mg'lık doz kullanılmalıdır.

**Semptomatik gastroözofajal reflü hastalığı:** Önerilen doz günde bir defa 15 veya 30 mg'dır. Semptomlarda hızlı bir gerileme görülür. Bireysel doz ayarlamaları dikkate alınmalıdır. 4 hafta süreyle günlük 30 mg lansoprazol verilen hastalarda herhangi bir iyileşme görülmezse, ek bir tedavi önerilir.

**Zollinger-Ellison sendromunun da dahil olduğu patolojik hipersekresyon durumları:** Önerilen başlangıç dozu günde bir defa 60 mg'dır. Doz hastanın ihtiyacına göre belirlenmeli ve tedavi gerekli olduğu sürece devam ettirilmelidir. 180 mg'a kadar günlük dozlar kullanılmıştır. Eğer gerekli doz günde 120 mg'dan daha yüksek ise, ikiye bölünmüş dozlar şeklinde verilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

İstenen etki için OPAGİS kapsülleri günde bir defa sabahları aç karnına alınmalıdır (Sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez alındığı *Helicobacter pylori* eradikasyonunun tedavisi hariçtir.).

Lansoprazol yemekten en az 30 dakika önce alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2.). Kapsüller sıvı ile bir bütün olarak yutulmalıdır.

Hastalar kapsüllerin açılmaması, çiğnenmemesi veya ezilmemesi konusunda uyarılmalıdır.

Kapsül yutma zorluğu olan hastalarda çalışmalar ve klinik uygulamalara göre kapsüller aşağıdaki gibi kullanılabilir:

- Kapsül açılır. Mikropelletler az bir miktar su, elma/domates suyu ile karıştırılır veya yumuşak bir gıda (örn.; yoğurt, elma püresi) üzerine serpilerek yutulur.
- Kapsül açılır. Nazogastrik tüple uygulama için mikropelletler 40 ml elma suyu ile karıştırılır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Süspansiyon veya karışım hazırlandıktan sonra ilaç hemen uygulanmalıdır.

Mikropelletler çiğnenmemeli ve ezilmemelidir. Diğer içecek ve sıvılarda kullanım, klinik olarak çalışılmadığı için tavsiye edilmez.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar düzenli gözlem altında tutulmalıdır ve günlük doz yarıya indirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Klinik veriler sınırlı olduğu için çocuklarda lansoprazol kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Gastro-özofageal reflüde yararlı etkileri mevcut verilerle gösterilmediği için, 1 yaşın altındaki çocukların tedavisinde kullanılmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda klerensin azalması nedeniyle bireysel ihtiyaçlara göre doz ayarlanması gerekebilir. Klinik zorunluluk yoksa günlük 30 mg dozun aşılması gerekir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Lansoprazole veya OPAGİS içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Lansoprazol atazanavir ile birlikte alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Lansoprazol orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.).

Lansoprazol kaynaklı düşük gastrik asiditenin, sindirim sisteminde hali hazırda bulunan bakteri sayısında artışa sebep olması beklenebilir. Lansoprazol ile tedavi *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1.).

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

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

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

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

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

#### Kemik kırığı

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

#### Hipomagnezemi

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

#### Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler

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

#### Subakut kütanöz lupus eritematozus

Proton pompa inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu OPAGİS tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

Yardımcı madde uyarıları:

Bu ilaç mannitol ve şeker içerir. Mannitolün hafif derecede laksatif etkisi olabilir. Nadir kalımsal 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

Lansoprazolün diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Absorpsiyonu pH'a bağımlı olan ilaçlar

Lansoprazol, mide pH'ının biyoyararlanım için kritik olduğu durumlarda ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir.

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

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

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

P450 enzimleri ile metabolize olan ilaçlar

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

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

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

P-glikoprotein ile taşınan ilaçlar

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

Diğer ilaçların lansoprazol üzerindeki etkileri

CYP2C19'u inhibe eden ilaçlar

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

CYP2C19 ve CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar

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

Diğerleri

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

#### **Gebelik dönemi**

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. Bu sebeple gebelik döneminde lansoprazol kullanımı önerilmemektedir.

#### **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 hasarını gösteren herhangi bir veri saptanmamıştır.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi, vertigo, görme bozuklukları ve somnolans gibi advers etkiler görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu koşullar altında reaksiyon kabiliyeti azalabilir.

#### 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 göre 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

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipomagnezemi (Bkz. Bölüm 4.4.)

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: İnsomnia, halüsinasyon, konfüzyon

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Huzursuzluk, vertigo, parestezi, somnolans, tremor

##### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozuklukları

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

Çok seyrek: Kolit, stomatit

##### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Karaciğer enzim seviyelerinde artış

Seyrek: Hepatit, sarılık

##### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Peteşi, purpura, saç kaybı, eritema multiforma, fotoduyarlılık

Çok seyrek: Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz

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

**Kas-iskelet sistemi hastalıkları**

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

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: İnterstisyel nefrit

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Jinekomasti

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Ateş, hiperhidroz, anoreksi, impotans ve anjiyoödem

Çok seyrek: Anaflaktik şok

**Araştırmalar**

Çok seyrek: Kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış, hiponatremi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir.(www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

Raporlanan bir doz aşımı vakasında 600 mg lansoprazol alan bir hasta hiçbir advers etki göstermemiştir. Sıçanlarda 5000 mg/kg [Vücut yüzey alanına (VYA) göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 1300 katı] ve farelerde 5000 mg/kg'a (VYA'ya göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 675,7 katı) kadar uygulanan oral lansoprazol dozları sonucunda hiçbir ölüm vakasına veya klinik bir işarete rastlanmamıştır.

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Proton pompası inhibitörleri

**ATC kodu:** A02BC03

Lansoprazol, bir gastrik proton pompası inhibitörüdür. Mide pariyetal hücrelerinin  $H^+/K^+$  - ATPaz enziminin aktivasyonunu inhibe ederek gastrik asit oluşumunun son basamağını engeller. İnhibisyon doza bağlı ve geri dönüşlüdür, hem bazal hem de uyarılmış gastrik asit sekresyonunu etkiler. Lansoprazol pariyetal hücrelerde konsantre halde bulunur ve asidik ortamlarında aktif hale gelir. Bunun üzerine enzim aktivitesinin inhibisyonuna neden olan  $H^+/K^+$  - ATPaz enziminin sülfidril grubu ile reaksiyona girer.

Gastrik asit sekresyonu üzerine etkisi:

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

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

### 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 bağırsaktan emilimini sağlayan enterik kaplı formülasyon şeklinde uygulanır.

Enterik-kaplı formülasyon şeklinde oral yoldan uygulanan lansoprazolün absorpsiyonu hızlıdır ve maksimum serum konsantrasyonuna yaklaşık 1,7 saatte ulaşılır. Lansoprazol tekrarlayan dozlarda uygulandığında vücutta birikmez ve farmakokinetik özellikleri değişmez. Lansoprazol hızlıca emilir, oral uygulamadan 1,7 saat sonra  $C_{maks}$  değerlerine ulaşılır ve biyoyararlanımı %80'dir. Midede besin maddelerinin bulunması halinde lansoprazolün absorpsiyonu azalır. İlacın aç karnına değil de yemekten sonraki 30 dakika içinde verilmesi,  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde yaklaşık %50 oranında azalmaya yol açmıştır. Sağlıklı kişilerde ortalama plazma yarı ömrü 1,5 ( $\pm$ 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 antisekretuar aktivitesi yoktur veya çok düşüktür. Lansoprazolün pariyetal hücre kanalcıklarında H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz yolu ile asit üretimini engelleyen iki aktif metabolite dönüştüğü düşünülmeyle birlikte, bu metabolitler kanda gösterilememiştir. Bu metabolitler sistemik dolaşımında bulunmaz.

### Eliminasyon:

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

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

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

15-60 mg aralığında oral yoldan tek doz uygulanması ile elde edilen maksimum serum konsantrasyonları (C<sub>maks</sub>) ve eğri altında kalan (EAA) değerleri uygulanan doz ile orantılıdır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda, 60 mg lansoprazolün uygulanmasının ardından plazma proteinlerine bağlanma oranı %1-1,5 oranında azalmaktadır. Böbrek yetmezliği olanlarda eliminasyon yarı ömrü kısalmış, toplam EAA (serbest ve proteinlere bağlı) değeri azalmıştır. Ancak plazmadaki serbest lansoprazolün EAA değeri böbrek yetmezliği derecesi ile ilişkili değildir, C<sub>maks</sub> ve T<sub>maks</sub> değerleri sağlıklı insanlardakine benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

### Karaciğer yetmezliği

Değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortalama plazma yarılanma ömrü 1,5 saatten 3,2-7,2 saate kadar uzamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastaların kararlı durumdaki ortalama EAA değerleri %500'e kadar yükselmiştir. Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda lansoprazolün dozu azaltılmalıdır.

### Geriyatrik 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.

### Pediyatrik popülasyon

Yaşları 1-17 arasında olan çocuklarda 30 kg'ın altında olanlar için 15 mg ve üzerinde olanlar için 30 mg dozla yapılan farmakokinetik değerlendirme yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur.

Lansoprazolün 2-3 aylıktan 1 yaşı kadar olan çocuklarda 17 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı veya 1 mg/kg dozda yapılan araştırmada da maruziyeti yetişkinlerdekine benzerdir. 2-3 aylıktan daha küçük infantlarda, 1,0 mg/kg ve 0,5 mg/kg tek doz ile yetişkinlere kıyasla lansoprazole daha yüksek maruziyet görülmüştür.

#### CYP2C19'ü zayıf metabolize edenler

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

Bu bulguların klinik olarak ilişkisi bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Kapsül içeriği

Şeker kürecikleri

Mannitol

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum karbonat

Povidon K 30

Sukroz

Poloxamer 407

Hidroksipropil metil selüloz

Eudragit L 30 D 55

Talk

Trietil sitrat

Simetikon

#### Opak No:1 Beyaz renkli Sert Jelatin Kapsül

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır jelatini)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

15°C-30°C arasındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak ambalajında saklayınız.

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

14 veya 28 kapsül içeren PVC/PE/PVDC alüminyum folyo blister ambalajlarda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok. No: 10 Kule: 2 Kat: 24

4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

Tel: 0 (212) 337 38 00

Faks: 0 (212) 337 38 01

## **8. RUHSAT NUMARASI**

189/22

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

İlk ruhsat tarihi: 10.12.1998

Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2009

## **10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ**