

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LACOMBİ 30/10 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Lansoprazol	30 mg	(352.94 mg Lansoprazol pellet'e eşdeğer)
Domperidon	10 mg	(12.72 mg Domperidon Maleat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (powder)	31.78 mg
Sodyum lauril sülfat	1.00 mg

Yardımcı madde uyarısı için bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde kirli beyaz küreler ve yuvarlak beyaz renkli bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Gastroözofageal reflü ve özofajitle birlikte bulunan dispeptik semptom kompleksi, tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kullanımı:

Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH):

Gastroözofageal reflü hastalığında önerilen doz günde bir LACOMBİ 15/10 mg kapsül'dür.

Ortalama tedavi süresi 8 haftadır.

Erozif Özofajit:

Erozif özofajitte önerilen doz günde 1 kapsül (30/10 mg)'dür Ortalama tedavi süresi 4-8 haftadır. 8 haftalık tedaviye yanıt vermeyen hastalarda 8 haftalık ek bir tedavi uygulanabilir.

Uygulama şekli:

LACOMBİ ağızdan kullanım içindir.

LACOMBİ kapsüller bir bardak su ile birlikte kahvaltudan önce alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Domperidon böbreklerden çok az miktarda değişmemiş ilaç olarak atıldığı için böbrek yetmezliği bulunan hastalarda LACOMBİ'nin tek kullanımlık dozun ayarlanması muhtemelen gerekmez. Ancak tekrar kullanımda doz sıklığı bozukluğun şiddetine göre günde bir ya da iki defaya düşürülmeli ve doz azaltılmalıdır.

Renal bozukluklarda doz ayarlanması:

Önerilen doz günde 15/10 mg veya 30/10 mg'dır.

LACOMBİ'nin içeriğinde bulunan domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için LACOMBİ karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda Kullanımı (12-17 yaş):

Gastroözofageal reflü tedavisi:

Önerilen doz 8 hafta süreyle günde bir LACOMBİ 15/10 mg kapsül'dür.

Erozif Özofajitinin kısa süreli tedavisi:

Önerilen doz 8 hafta süreyle günde 1 kapsül (30/10 mg)'dür.

12 yaşın altındaki ve 35 kg altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

LACOMBİ, lansoprazol ve domperidon içeriğindeki her hangi bir maddeye karşı hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir.

LACOMBİ, prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma) olan hastalarda (4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) kontrendikedir.

Atazanavir tedavisi alan hastalarda kullanılmamalıdır.

LACOMBİ'nin içeriğindeki domperidon gastro-intestinal hemoroid, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite stimülasyonunun zararlı olabileceği durumlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lansoprazol

Diğer yaygın anti-ülser tedavileriyle birlikte, gastrik ülserden şüphe edildiği zaman semptomların bastırılabilmesi ve teşhisin gecikebileceği gibi malignite olasılığı ayrı tutulmalıdır. Aynı şekilde, özellikle dispeptik semptomları son zamanlarda değişmiş, orta yaş ya da daha yaşlı hastalarda dispepsi tedavisine başlanılmadan önce, malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalığın olasılığı ayrı tutulmalıdır.

Lansoprazol, orta ve ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda düzenli denetim altında tutulmalı ve günlük doz uygulaması 30 mg'ı geçmemelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Proton pompa inhibitörleri dahil, herhangi bir yolla azalan gastrik aktivite, normalde gastrointestinal kanalda bulunan bakterilerin gastrik miktarlarını artırmaktadır. Asit azaltıcı ilaçlarla tedavi *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Gastroduodenal ülseri olan hastalarda H.pylori olasılığı etiyolojik bir faktör gibi düşünülmelidir.

Bir yıldan uzun süredir idame tedavisi alan hastalarda güvenlik verileri sınırlı olduğundan tedavi düzenli olarak gözden geçirilmeli ve yarar/risk değerlendirilmesi düzenli olarak yapılmalıdır.

Lansoprazol alan hastalarda çok nadir olarak kolitis vakaları rapor edilmiştir. Ciddi ve/veya sürekli diyare vakalarında tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Domperidon

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Domperidon doza bağımlı olarak prolaktin düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir.

Yükselmiş prolaktin klinik belirti göstermeyebilir (Kronik yükselmiş prolaktin düzeylerinin klinik sonuçları bilinmemektedir) veya galaktore, jinekomasti, amenore, impotens (doz azaltılması veya ilacın bırakılması ile geçici nitelikte) gibi durumlara neden olabilir.

Kendisi veya ailesinde meme kanseri hikayesi olan kişilerde ve monoaminooksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda domperidon dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluklarında kullanımı:

Domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için domperidon karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (serum kreatinin > 6 mg/100 ml, yani > 0.6 mmol/L) bulunan hastalarda domperidonun eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saatten 20.8 saate çıkmıştır ancak plazma ilaç düzeyi sağlıklı gönüllülerden daha düşük olmuştur. Böbreklerden çok az miktarda değişmemiş ilaç atıldığı için böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tek kullanımlık dozun ayarlanması muhtemelen gerekmez. Ancak tekrar kullanımda doz sıklığı bozukluğun şiddetine göre günde bir ya da iki defaya düşürülmeli ve doz azaltılmalıdır. Uzun süreli tedavi gören bu tür hastaların durumu düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

Çocuklarda kullanım:

Nörolojik yan etkiler nadir olarak görülmektedir (bkz. "İstenmeyen etkiler" bölümü). Metabolik fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri tam olarak gelişmediği için nörolojik yan etki riski küçük çocuklarda daha yüksektir. Bu nedenle çocuklarda dozun doğru şekilde verilmesi ve yakından izlenmesi önerilmektedir.

Aşırı doz kullanımı çocuklarda ekstra piramidal semptomlara yol açabilir.

Her bir kapsül laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir kapsül 1 mmol (23 mg)'den az sodyum içermektedir; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lansoprazol

Lansoprazol sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize olmaktadır. Karaciğerde metabolize olan ilaçlarla olası etkileşimi vardır. LACOMBİ ile birlikte fenitoin, karbamazepin, teofilin, varfarin, oral kontraseptifler ve preparasyonlarla birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda, lansoprazolün aynı sistemi kullanan antipirin, indometazin, asetilsalisilikasit, ibuprofen, prednison, propranolol veya diazepam ile etkileşmediği gösterilmiştir.

Lansoprazol, teofilin ile birlikte uygulandığında, teofilinin klerensinde hafif bir artış (%10) görülmüştür. Bu etkileşim klinik açıdan önemli olmasa da, lansoprazol verildiğinde veya kesildiğinde her hastada klinik açıdan etkili kan seviyeleri sağlamak açısından teofilin seviyelerinin tekrar titrasyonu gerekebilir.

Lansoprazol sukralfat ile birlikte kullanımında lansoprazolün absorpsiyonu gecikmekte ve biyoyararlanımı %30 azalmaktadır. Bu nedenle lansoprazol sukralfattan en az yarım saat önce alınmalıdır.

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

Lansoprazol antiasitlerle birlikte kullanıldığında biyoyararlılığı azalabilir. Bu nedenle ilaç alındıktan sonra ilk bir saat içinde antiasit kullanılması önerilmez.

Lansoprazol ve alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

Domperidon

Antikolinergik ilaçlar, domperidon'un anti-dispeptik etkisini ortadan kaldırabilir. Antasit ve anti-sekretuar ilaçlar, oral biyoyararlanımı azalttığından, domperidon ile aynı anda alınmamalıdır.

Domperidon ana metabolik yolağı CYP3A4 ile yürümektedir. İn vitro veriler, bu enzimi ciddi şekilde inhibe eden ilaçların birlikte kullanımının domperidon plazma seviyelerinin artmasına yol açtığını göstermektedir. Sağlıklı deneklerde oral ketakonazole bir etkileşim çalışması domperidonun CYP3A4 aracılı ilk geçiş metabolizmasının ketokonazole belirgin derecede engellediğini doğrulamış ve kararlı durumda domperidon'un C_{maks} ve EEA değeri yaklaşık üç kat artış olduğunu göstermiştir. CYP3A4 inhibitörlerine örnek olarak azol türevi antifungal ilaçlar, makrolid antibiyotikler, HIV proteaz inhibitörleri ve nefazodon verilebilir.

Domperidon – ketokonazol etkileşim çalışmasında domperidon monoterapisinin (günde tek doz 10 mg) aksine domperidon (günde tek doz 10 mg) ve ketokonazol (günde 2 kez 200 mg) kombinasyonunu QTc'sinde 10-20 msn uzama görülmüştür. Bu kombinasyonlar (ketokonazole) QTc'yi uzatma etkisi tam anlaşılmamış olup tek başına domperidon farmakokinetiği verileriyle açıklanamaz. (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Sağlıklı deneklerde yapılan bir başka çoklu doz çalışması, günde tek doz 40 mg domperidon monoterapisinden sonra QTc'de hiçbir anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir (toplam günlük doz olarak kullanılan 160 mg, maksimum günlük dozun iki katıdır). Bu çoklu dozaj çalışmasında, domperidon- ketokonazol kolunda domperidon için saptananlara benzerlik göstermekteydi.

Teorik olarak domperidon, gastro-kinetik etkileri nedeniyle, birlikte ağızdan uygulanan ilaçların, özellikle kontrollü salınan ya da enterik kaplı formüllerin emilimini etkileyebilir. Ancak digoksin ya da parasetamol uygulanan ve sabit kan düzeylerine erişilmiş bireylerde, birlikte domperidon kullanımı, bu ilaçların kan düzeylerini etkilemez. Domperidon nöroleptiklerin etkilerini arttırmaz, dopamin agonistlerinin (bromokriptin, L-dopa) merkezi etkilerini inhibe etmeden, istenmeyen sindirim sorunları, bulantı, kusma gibi periferik etkilerini baskılar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lansoprazol

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Domperidon

Domperidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Lansoprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, herhangi bir teratojenik ve fötotoksik etki gözlenmemiştir. Üreme çalışmaları, lansoprazolün çok yüksek dozlarının verildiği fare ve tavşanlarda yavruların sağ kalımının ve kilolarının hafifçe düşürdüğünü göstermiştir. Bu nedenle kesin gerekmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Domperidonun hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili pazarlama sonrası veriler sınırlıdır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma yüksek, maternal olarak yüksek dozda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle S, beklenen terapötik fayda kullanımı haklı göstermedikçe hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmaları lansoprazolün anne sütüne geçtiğini göstermiştir. İnsanlarda lansoprazolün anne sütüne geçtiğine dair bir veri mevcut değildir. Gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Domperidon anne sütü ile atılmaktadır. Plazma konsantrasyonuna karşılık gelen miktarın % 10-50'si anne sütünde bulunmaktadır ve bu miktarın 10 ng/ml'yi geçmesi beklenmez.

Önerilen maksimum doz rejiminde anne sütüne geçen domperidon miktarının 7 µg dan az olması beklenir. Bununla birlikte yeni doğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu sebepten dolayı emziren annelerin LACOMBİ kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme alışmaları, lansoprazolün çok yüksek dozlarının verildiği fare ve tavşanlarda yavruların sağ kalımının ve kilolarının hafifçe düşürdüğünü göstermiştir. Bu nedenle kesin gerekmedikçe gebelik döneminde kullanımından kaçınılmalıdır

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

Siçanlarda yapılan bir çalışmada anne karınıdayken alınan domperidonun yüksek maternal toksik dozun üreme toksisitesine neden olduğu grlmştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LACOMBİ'nin içeriğindeki lansoprazolden kaynaklı baş dönmesi, vertigo ve somnolans oluşabilir. (bkz. bölüm 4.8). Böyle durumlarda araç ve makine kullanma yeteneğiniz azalabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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).

Lansoprazol ile ilişkili;

Lansoprazol, genellikle hafif ve geçici yan etkilerle birlikte iyi tolere edilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, mide ağrısı, diyare, konstipasyon, bulantı, flatulans, ağız veya boğaz kuruluğu.

Seyrek: Glossit, özefagusun kandidiyazisi, pankreatit, tat alamama

Çok seyrek: Kolitis, stomatit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Yorgunluk, vertigo, parestezi, somnolans, tremor

Deri ve derialtı hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı, kızarma

Seyrek: Peteşi, purpura, saç dökülmesi, eritema multiforme fotosensitivite

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, eozonofil, lökopeni

Seyrek: Anemi

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: depresyon

Seyrek: Insomnia, halüsinasyon, konfüzyon

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzimlerinin yükselmesi

Seyrek: Hepatit, sarılık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Atralji, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İntersitisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Ateş, hiperhidrozis, anjiyoödem, anoreksi, impotens

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Araştırmalar

Çok seyrek: Kolesterol ve trigliserit seviyelerde artma, hiponatremi

Domperidon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi, anafilaktik şok, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyonlar gibi alerjik reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Artan prolaktin seviyeleri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Mastalji, galaktore, jinekomasti, amenore

Yaygın olmayan: Menstrüel bozukluklar

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Ajitasyon, sinirlilik

Sinir Sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ekstrapiramidal yan etkiler, konvülziyon, somnolans, başağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Seyrek: Çok seyrek görülen geçici intestinal krampları içeren gastro-intestinal bozukluklar

Çok seyrek: Diyare

Deri ve derialtı dokuları

Çok seyrek: Ürtiker, pruritus, raş

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Ventriküler aritmiler

Sıklığı bilinmiyor: QTc uzama

Araştırmalar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon test anormali

Hipofiz bezi kan-beyin bariyerinin dışında olduğu için domperidon prolaktin seviyelerinde artışa yol açabilmektedir. Bu hiperprolaktinemi, nadir vakalarda galaktore, jinekomasti ve amenore gibi nöro-endokronojik reaksiyonlar neden olabilmektedir.

Ekstrapiramidal advers reaksiyonlar ise yetişkinlerde seyrek, yeni doğan bebeklerde ise çok nadir olarak görülmektedir. Bu advers reaksiyonlar tedaviye son verildiği anda kendiliğinden ve tamamen kaybolmaktadır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lansoprazol

Lansoprazolün bilinen bir antidotu yoktur. Proteinlere çok yüksek oranda bağlandığından diyaliz ile kandan uzaklaştırılmaz. Aşırı doz durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Domperidon

Semptomlar:

Aşırı doz semptomları arasında özellikle çocuklarda görülen baş dönmesi, dezoryantasyon, ekstrapiramidal reaksiyonlar bulunmaktadır. Ayrıca aritmi, hipotansiyon gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir.

Tedavi:

Domperidona karşı spesifik bir antidot bulunmamakla birlikte aşırı doz alınması halinde gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanması yararlı olabilir. Tıbbi olarak yakından denetim ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

Antikolinergik (benztropin 1-2 mg I.M./I.V. / difenilhidramin 25-50 mg I.M./I.V.), antiparkinson ilaçlar, ekstrapiramidal reaksiyonların kontrol altında tutulmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri ve propülsifler

ATC Kodu: A02BC03 (Lansoprazol) ve A03FA03 (Domperidon)

Farmakodinamik etkiler

Lansoprazol

Lansoprazol, asit üretiminin terminal safhasında midedeki paryetal hücrelerin H^+/K^+ ATPaz (proton pompası) enzimini spesifik olarak inhibe etmesiyle etki gösterir. Böylelikle gastrik asidite azalır; gastrik ülser, duodenal ülser ve reflü özofajit gibi asit ile ilişkili hastalıkların iyileşmesi için bir anahtar rol üstlenir.

Ana ilacın paryetal hücrelerin asidik çevresinde, aktif formlarına biyotransforme olduğuna inanılmaktadır. Bunun sonucu olarak H^+/K^+ ATPaz inhibisyonuna neden olan sulfidril grup ile reaksiyona girer. Bu inhibisyon, intrinsik ve ekstrinsik azaltıcı ajanlarla in vitro olarak geri dönüştürülebilir. Lansoprazolün etki mekanizması, asit üretiminin stimülasyonunda yer alan 3 yolağın birini inhibe eden H_2 antagonistlerinden anlamlı olarak farklıdır. 30 mg'lık tek doz, doz uygulamasının ilk gününden itibaren etkili asit inhibisyonu göstererek pentagastrin-uyarıcı asit sekresyonunu yaklaşık %80 oranında inhibe eder.

Lansoprazol, 24 saat üzerinde etkin asit supresyonu meydana getiren farmakolojik uzatılmış etkiye sahiptir. Bundan dolayı hızlı iyileşme ve semptomlarda hafifleme sağlamaktadır.

Gastrik asiditeyi azaltarak, lansoprazol *H. pylori*'e karşı etkili olabilen antibiyotiklere uygun bir çevre yaratmaktadır. In vitro çalışmalar lansoprazolün *H. pylori* üzerinde direkt antimikrobiyal etkisinin olduğunu göstermiştir.

Domperidon

Domperidon, anti-emetik özellikleri bulunan bir dopamin antagonistidir. Domperidon kan-beyin engelini kolaylıkla geçemez. Domperidon kullananlarda, özellikle yetişkinlerde ekstrapiramidal advers olaylar çok nadir görülmekle birlikte domperidon hipofizden prolaktin salgılanmasını artırmaktadır. Domperidonun anti-emetik etkisi, postrema bölgesinde kan-beyin engelinin dışımda yer alan kemoreseptör tetikleme bölgesindeki dopamin reseptörlerinin antagonizması ve periferik (gastrokinetik) etkilerinin kombinasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Beyinde bulunan düşük konsantrasyonlarının yanı sıra hayvanlar üzerinde yapılan

çalışmalar domperidonun dopamin reseptörleri üzerinde ağırlıklı olarak periferik bir etki yarattığını göstermektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar oral domperidonun özafagus alt ucunda özofageal basıncı artırdığını, antroduodenal motiliteyi iyileştirdiğini ve gastrik boşaltımı hızlandığını göstermiştir. İlacın gastrik sekresyon üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lansoprazol

Emilim:

Lansoprazolün absorpsiyonu hızlıdır. Maksimum plazma konsantrasyonlarına 1,5-2 saatte ulaşır. Lansoprazol tek bir dozuyla yüksek (%80-90) biyoyararlanım gösterir. Bunun sonucu olarak, hızlı bir şekilde etkili asit inhibisyonu meydana getirir. İlacın besinlerin alımından 30 dakika sonra alınması, açlık durumuna oranla hem C_{maks} hemde EAA değerlerinin % 50 oranında azalmasına neden olur. İlaç yemeklerden önce alınırsa besinlerin emilime bir etkisi yoktur.

Dağılım:

Lansoprazol %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Plazmada tayin edilen metabolitler, lansoprazolün 5-hidroksil, sülfür ve sülfon türevleridir.

Plazma eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 1.4 saattir. Ancak bu, gastrik asit salgısının baskılanma süresini yansıtmaz. Nitekim, plazma eliminasyon yarılanma ömrü 2 saatten az olmasına rağmen asit inhibisyon etkisi 24 saatten fazla sürer.

Eliminasyon:

Tek oral dozunu takiben lansoprazol başlıca safra yolla vücuttan atılır. Alınan dozun %15-30'u hidroksil türevleri halinde idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lansoprazol tek doz 15- 60 mg aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Domperidon

Emilim:

Domperidon, aç deneklerde oral uygulamadan sonra hızla emilir ve 30 ila 60 dakikada doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral domperidonun mutlak biyoyararlanımı bağırsak duvarı ve karaciğerde bulunan yoğun ilk-geçiş metabolizması nedeniyle düşüktür (yaklaşık % 15). Domperidonun biyoyararlanımı normal deneklerde yemekten sonra alındığında artmış olsa da gastro-intestinal şikâyetleri bulunan hastalar domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Azalan gastrik asidite domperidonun emilimini bozar. Oral biyoyararlanım, önceden eşlik eden simetidin ve sodyum bikarbonat uygulanması durumunda azalır. Yemekten sonra alındığında emilim geciktiği için doruk konsantrasyona ulaşımı biraz gecikir ve EAA biraz artar.

Dağılım:

Oral domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını indüklemeyiz; iki hafta boyunca günlük 30 mg'lık oral uygulamadan sonraki 90 dakikalık 21 ng/ml doruk plazma seviyesi, ilk dozdan sonraki 18 ng/ml ile neredeyse aynı olmuştur. Domperidon, %91 - 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hayvanlar üzerinde radyo-işaretli ilaçlarla yapılan dağılım çalışmaları geniş bir doku dağılımı olduğunu ve beyindeki konsantrasyonun düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda az miktarda ilacın plasentaya geçtiği gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Domperidon, hidroksilleme ve N -dealkilasyon ile hızlı ve geniş bir hepatik metabolizmaya uğrar. Tanı amaçlı inhibitörlerle gerçekleştirilen *in vitro* metabolizma deneyleri, CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonundan sorumlu olan sitokrom P-450 olurken CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in domperidonun aromatik hidroksilasyonundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur.

Eliminasyon:

Oral dozun %31'i idrarla, %66'sı da dışkıyla atılmaktadır. Değişmeden vücuttan atılan ilacın oranı düşüktür (dışkı atılımının % 10'u ve idrar atılımının yaklaşık % 1'i). Tekli oral dozdan sonraki plazma yarılanma ömrü sağlıklı bireylerde 7-9 saat olurken şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha uzundur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Domperidonun önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Yaşlı hastalar:

Lansoprazolün klerensi yaşlılarda azalır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık %50-100 artar. Yaşlı hastalarda doruk plazma seviyeleri artmamıştır. Yaşlı bireylerdeki ortalama yarı ömrü 1.9 ile 2.9 saat arasında kaldığından, günde tek doz uygulanan lansoprazolün uzun süreli kullanımı birikime sebep olmaz. Yaşlı bireylerde zirve plazma düzeyleri artmamıştır. Yaşlı bireylerde lansoprazolün dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Pediyatrik hastalar:

1-17 yaş arası çocuklarda yapılan farmakokinetik araştırmalar lansoprazolün maruziyetinin yetişkinlerle benzer olduğunu göstermiştir. Lansoprazol'ün farmakokinetiği, gastroözofageal reflü hastalığı olan pediyatrik hastalarda, iki farklı klinik çalışmada incelenmiştir (1-11 ve 12-17 yaş arası pediyatrik hastaları kapsayan). Vücut ağırlığı 30 kg'ın altındaki 1-11 yaş arası çocuklara, günde 15 mg lansoprazol; vücut ağırlığı 30 kg'ın üzerinde olanlara ise günde 30 mg lansoprazol verilmiştir. Beşinci gün ölçülen, ortalama Cmaks ve EAA değerleri iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu değerlerin, ağırlık ayarlanması yapılmış doz grupları arasında, yaştan ve ağırlıktan etkilenmediği saptanmıştır.

12-17 yaş arasındaki adolesanlara ise rastgele günde bir defa 15 mg veya 30 mg lansoprazol uygulanmıştır. Lansoprazolün ortalama Cmaks ve EAA değerlerinin vücut ağırlığından veya yaştan etkilenmediği saptanmıştır. Çalışmadaki iki farklı doz grubunda ölçülen Cmaks ve EAA değerlerindeki artışın nerdeyse doz orantılı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, 1-17 yaş arası pediyatrik hastalarda lansoprazolün farmakokinetiğinin sağlıklı yetişkinlerle benzer olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyet iki katına çıkarken orta ve ağır şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha fazla artar.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg lansoprazol uygulandıktan sonra plazma proteinlerine bağlanma oranı %1.0 -1.5 oranında azalabilir.

Doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Domperidon

Böbrek bozukluklarında dikkatli kullanılmalı, prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma) ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lansoprazol

Sıçanlarla yapılan uzun süreli çalışmalarda gastrik tümörler gözlenmiştir.

Sıçanlarla yapılan uzun süreli çalışmalarda spontan retinal atropinin insidansında bir artış gözlenmiştir. Albino laboratuvar sıçanlarında yaygın olan bu lezyonlar, maymunlarda ya da köpeklerde ya da farelerde uzun süreli çalışmalarda gözlenmemiştir. Bu durumun sıçanlara özgü olduğu düşünülmüştür. Uzun zamandır sürekli tedavi olan hastalarda tedavi ile bağlantılı değişiklikler gözlenmemiştir.

Domperidon

Elektrofizyolojik in vitro ve in vivo çalışmalar, domperidonun insanlardaki QT süresini uzatma konusunda orta düzeyde genel bir riske işaret etmektedir. HERG ile transfekte edilen izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerinde gerçekleştirilen in vitro deneylerde oranlar, maksimum günlük doz olan 20 mg'nın (q. i. d.) uygulanmasından sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarına kıyasla iyon kanallarından akımı inhibe eden IC50 değerlerine bağlı olarak yaklaşık 10 olmuştur. Ancak izole kardiyak dokularda gerçekleştirilen in vitro deneyler ve in vivo modellerin (torsades de points'e karşı duyarlı hale getirilen köpek, kobay, tavşanlar) güvenlik payı maksimumu günlük dozda (20 mg q. i. d.) insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarının 50 katından fazla olmuştur. Metabolizmanın CYP3A4 yoluyla inhibisyonu durumunda domperidonun serbest plazma konsantrasyonları 10 katına kadar çıkabilmektedir.

Yüksek ve maternal olarak toksik dozda (önerilen insan dozunun 40 katından daha fazlası) sıçanda teratojenik etkiler görülmüştür. Fareler ve tavşanlarda teratojeniteye rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (Powder)

Avicel Ph 102

Polivinipirrolidon K-30

Starch RX 1500

Sodyum lauril sülfat

Aerosil (Silikon dioksit) 200

Magnezyum stearat

Indigotine FD&C Blue 2 (E 132)

Erythrosin FD&C Red 3 (E 127)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren, PVC / PVDC şeffaf folyo blister ve 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. Ve Tic. A.Ş.
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler/İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 482 24 78
e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

234/79

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.11.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ