KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DEGASTROL 15 mg mikropellet kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir kapsül;
Etkin madde:
Lansoprazol ..... 15 mg
Yardımcı madde(ler):
Sukroz ..... 100,474 mg
Sodyum lauril sülfat ..... 0.007 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Mikropellet kapsül
Gövde krem renkli, kapak oranj renkli, opak sert jelatin 3 no'lu kapsüller içinde, beyaz-kremimsi beyaz, kokusuz 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,
- Eroziv özofajit tedavisi,
- 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 dirence, 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 (non steroidal antienflamatuvar) 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 gastroözofageal 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 DEGASTROL mikropellet 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 ve çocuklarda 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:
1-11 yaş pediyatrik hastalarda:
≤30 kg olan pediyatrik hastalarda, semptomatik gastroözofageal reflü hastalığı ve eroziv özofajitin kısa süreli tedavilerinde tavsiye edilen doz, 12 haftaya kadar süreyle günde bir defa 15 mg'dır.

30 kg'ın üstündeki pediyatrik hastalarda tavsiye edilen doz, 12 haftaya kadar süreyle günde bir defa 30 mg'dır.

12-17 yaş arası hastalarda:
Gastroözofageal reflü hastalığında tavsiye edilen doz 8 haftaya kadar günde 1 kez 15 mg'dır. Eroziv özofajitte tavsiye edilen doz 8 haftaya kadar günde bir kez 30 mg'dır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda klirensin azalması nedeniyle bireysel ihtiyaçlara göre doz ayarlaması gerekebilir. Klinik zorunluluk yoksa günlük 30 mg dozun aşılmaması gerekir.

4.3 Kontrendikasyonlar
DEGASTROL, lansoprazole veya içerdiği diğer maddelere karşı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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

Lansoprazol dahil olmak üzere proton pompası inhibitörleri, rilpivirin içeren ilaçlarla kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Klinik çalışmalarda, 1-11 yaş pediyatrik hastalara 12 haftadan fazla lansoprazol uygulanmamıştır. Lansoprazolün önerilen süreden daha uzun süre kullanıldığında güvenli ve etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Pediyatrik hastalarda önerilen doz ve kullanım süresi aşılmamalıdır.

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).

Akut tubulointerstisyel nefrit:
Akut tubulointerstisyel nefrit (TIN) PPI alan hastalarda gözlenmiştir ve PPI tedavisi sırasında herhangi bir noktada ortaya çıkabilir. Hastalar, semptomatik hipersensitivite reaksiyonlarından renal fonksiyon azalmasının spesifik olmayan semptomlarına (örn.; kırıklık, bulantı, anoreksi) kadar değişen belirti ve semptomlarla başvurabilirler. Bildirilen vaka serilerinde, bazı hastalara biyopside ve böbrek dışı belirtilerin (örn.; ateş, döküntü veya artralji) yokluğunda teşhis konmuştur. Lansoprazol kesilmeli ve akut TIN şüphesi olan hastalar değerlendirilmelidir.

Siyanokobalamin (B12 vitamini) eksikliği:
Herhangi bir asit baskılayıcı ilaçla uzun bir süre boyunca (örn.; üç yıldan daha uzun) günlük tedavi, hipo veya aklorhidrinin neden olduğu siyanokobalaminin malabsorpsiyonuna yol açabilir. Literatürde asit baskılayıcı tedavi ile ortaya çıkan siyanokobalamin eksikliğine ilişkin nadir raporlar bildirilmiştir. Lansoprazol ile tedavi edilen hastalarda siyanokobalamin eksikliği ile uyumlu klinik semptomlar gözlenirse bu teşhis düşünülmelidir. Zollinger-Ellison sendromu ve uzun süreli tedavi gerektiren diğer patolojik hipersekretuar durumları olan hastalarda, uzun süreli tedavide azalmış vücut depoları veya vitamin B12 absorpsiyonunu

azaltan risk faktörleri olan kişilerde (yaşlılar gibi) veya ilgili klinik semptomlar gözlenirse siyanokobalamin eksikliği düşünülmelidir.

Metotreksat ile etkileşim:
Literatür, proton pompası inhibitörlerinin metotreksat ile (öncelikle yüksek dozda) eş zamanlı kullanımının metotreksat ve/veya metabolitinin serum düzeylerini yükseltebileceğini ve uzatabileceğini, muhtemelen metotreksat toksisitelerine yol açabileceğini belirtmektedir. Yüksek doz metotreksat uygulamasında, bazı hastalarda proton pompası inhibitörünün geçici olarak kesilmesi düşünülebilir.

Fundik bez polipleri:
Proton pompası inhibitörünün kullanımı, özellikle bir yıldan sonra, uzun süreli kullanımla artan fundik bez polipleri riskinde artış ile ilişkilidir. Fundik bez polipleri gelişen proton pompası inhibitörü kullanıcılarının çoğu asemptomatik olmuştur ve fundik bez polipleri tesadüfen endoskopide tanımlanmıştır. Tedavi edilen duruma uygun en kısa süreli proton pompası inhibitörü tedavisi kullanılmalıdır.

Bir yaşından küçük pediyatrik hastalarda kalp kapağı kalınlaşması riski:
Lansoprazol, bir yaşından küçük pediyatrik hastalarda onaylanmamıştır. Lansoprazol ile genç sıçanlarda yapılan klinik olmayan çalışmalar, kalp kapağı kalınlaşmasına ait advers bir etkinin olduğunu göstermiştir. Kalp kapağı hasarı riskinin, bir yaş ve üzerindeki hastalarla ilgili olduğu belirtilmemiştir.

Lansoprazol, tüm proton pompası inhibitörleri (PPI'ler) gibi, gastrointestinal sistemde normalde bulunan bakteri sayısını artırabilir. Bu durum, *Salmonella, Campylobacter* ve özellikle hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi bakterilerin neden olduğu gastrointestinal enfeksiyon riskini artırabilir.

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.

H. pylori enfeksiyonunun eradikasyonu için tedavi edilen hastalar dışında, diyare devam ederse, kollajen demetinin kalınlaşması veya kalın bağırsak submukozasında görülen

enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile mikroskobik kolit olasılığı nedeniyle lansoprazol uygulaması kesilmelidir. Vakaların çoğunda, mikroskobik kolit semptomları, lansoprazolün kesilmesiyle düzelir.

Atazanavir ve nelfinavir gibi absorpsiyonları asidik intragastrik pH'a bağlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile lansoprazolün birlikte uygulanması, biyoyararlanımlarındaki önemli azalma nedeniyle önerilmez (bkz. Bölüm 4.5). Lansoprazolün HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte uygulanması kaçınılmazsa, yakın klinik izleme önerilir.

Peptik ülser tedavisinde, sürekli NSAİ ilaç tedavisi alma ihtiyacı olan yüksek riskli hastalarda (örn.; geçmiş gastrointestinal (GI) kanama, perforasyon veya ülser, ilerlemiş yaş, üst GI advers etkileri ihtimalini artırdığı bilinen ilaçlarla [örn.; kortikosteroidler veya antikoagülanlar] birlikte kullanım, ciddi bir eş zamanlı 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. Proton pompası inhibitörleri, özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli (>1 yıl) kullanıldıklarında, ağırlıklı olarak yaşlılarda veya diğer bilinen risk faktörlerinin varlığında kalça, bilek ve omurga kırığı riskini orta derecede artırabilir. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar. Gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörlerinin genel kırık riskini %10-40 oranında artırabileceğini belirtmektedir. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörlerine bağlı olabilir. Osteoporoz riski taşıyan hastalar mevcut klinik kılavuzlara göre bakım almalı ve yeterli D vitamini ve kalsiyum 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. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyonlar, baş dönmesi ve ventriküler aritmi gibi ciddi hipomagnezemi belirtileri ortaya çıkabilir, ancak bunlar sinsice başlayabilir ve gözden kaçabilir. 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. Eğer seri testler yapılıyorsa

(örn.; monitörizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

Artan kromogranin A (CgA) düzeyi, nöroendokrin tümörler için yapılan araştırmaları etkileyebilir. Bu etkileşimi önlemek için, lansoprazol tedavisi CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulmalıdır. İlk ölçümden sonra CgA ve gastrin düzeyleri referans aralığa dönmediyse, proton pompa inhibitörü tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra ölçümler tekrarlanmalıdır.

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 DEGASTROL 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 arttırır.

Yardımcı madde uyarıları:
Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DEGASTROL her bir mikropellet kapsülde 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

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.

HIV proteaz inhibitörleri/antiretroviral ilaçlar
Atazanavir ve nelfinavir gibi absorpsiyonları asidik intragastrik pH'ya bağlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile lansoprazolün birlikte uygulanması, biyoyararlanımlarındaki önemli azalma nedeniyle önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Bir çalışma sağlıklı gönüllülere 400 mg atazanavir ile lansoprazolün (günde bir kez 60 mg) birlikte uygulanmasının atazanavir maruziyetinde önemli bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (EAA (eğri altında kalan alan) ve C_{maks} (maksimum serum konsantrasyonları) değerlerlerinde yaklaşık %90 azalma).

Lansoprazol ile birlikte kullanıldığında bazı antiretroviral ilaçlara (örn.; rilpivirin, atazanavir ve nelfinavir) maruziyetin azalması, antiviral etkiyi azaltabilir ve ilaç direnci gelişimini teşvik edebilir.

Lansoprazol ile birlikte kullanıldığında diğer antiretroviral ilaçlara (örn.; sakinavir) artan maruziyet, antiretroviral ilaçların toksisitesini artırabilir.

Lansoprazol ile klinik olarak anlamlı etkileşimlere yol açmayan başka antiretroviral ilaçlar da vardır.

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.

Mikofenolat mofetil (MMF): Sağlıklı gönüllülerde ve MMF alan organ nakli hastalarında PPI'lerin birlikte uygulanmasının, muhtemelen artan gastrik pH'da MMF çözünürlüğündeki azalmaya bağlı olarak aktif metabolit olan mikofenolik asit (MPA) maruziyetini azalttığı bildirilmiştir. Lansoprazol ve MMF alan organ nakli hastalarında azalmış MPA maruziyetinin organ reddi üzerindeki klinik önemi belirlenmemiştir. MMF alan organ nakli hastalarında lansoprazol dikkatli kullanılmalıdır.

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 terapötik alanı olan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Varfarin: PPI ve varfarini birlikte alan hastalarda INR ve protrombin zamanının arttığına dair raporlar vardır. INR ve protrombin zamanındaki artışlar anormal kanamaya ve hatta ölüme neden olabilir. Lansoprazol ve varfarin ile birlikte tedavi edilen hastaların, INR ve protrombin zamanındaki artış açısından izlenmesi gerekebilir.

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.

Klaritromisin ve amoksisilin ile kombine tedavi: Klaritromisinin diğer ilaçlarla birlikte uygulanması, potansiyel olarak ölümcül aritmiler dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlara yol açabilir ve kontrendikedir. Amoksisilin ayrıca ilaç etkileşimlerine sahiptir.

Nöroendokrin tümör araştırmaları ile etkileşimler: CgA seviyeleri, gastrik asiditede PPI'nın neden olduğu düşüşlere sekonder olarak yükselir. Artan CgA seviyesi, nöroendokrin tümörler için tanısal araştırmalarda yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

Diğer ilaçların lansoprazol üzerindeki etkileri
CYP2C19 veya CYP3A4 inhibitörleri
Güçlü inhibitörlerle birlikte kullanıldığında lansoprazol maruziyetinin artması beklenir.

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
Metotreksat: Yüksek dozda metotreksat ile eş zamanlı kullanım, metotreksat ve/veya metabolitinin serum düzeylerini yükseltebilir ve uzatabilir, bu durum muhtemelen metotreksat toksisitelerine yol açabilir.

Sükralfat/antiasitler: Sükralfat/antiasitler lansoprazolün biyoyararlanımını azaltabilir. Bu yüzden lansoprazol, bu ilaçların kullanımından en az 1 saat sonra alınmalıdır.

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

Sekretin stimülasyon testi ile etkileşim: Sekretin stimülasyon testine yanıt olarak gastrin sekresyonundaki hiper-yanıt, yanlış bir şekilde gastrinoma düşündürür. Gastrin düzeylerinin başlangıç değerlerine dönmesini sağlamak için değerlendirmeden en az 28 gün önce lansoprazol tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

THC için yanlış pozitif idrar testleri: PPI alan hastalarda tetrahidrokanabinol (THC) için yanlış pozitif idrar tarama testleri bildirilmiştir. Pozitif sonuçları doğrulamak için alternatif bir doğrulama yöntemi düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

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; emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DEGASTROL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite
Lansoprazolün fertilite üzerindeki etkisine ilişkin hiçbir insan verisi mevcut değildir.
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 fetüs 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <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

Seyrek : Anjiyoödem
Çok seyrek : Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Hipomagnezemi (bkz. Bölüm 4.4), hipokalsemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Depresyon
Seyrek : İnsomnia, halüsinasyon, konfüzyon
Bilinmiyor : Görsel halüsinasyonlar

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, özofageal kandidiyazis, 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, döküntü
Seyrek : Peteşi, purpura, saç kaybı, eritema multiforme, fotoduyarlılık
Çok seyrek : Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz
Bilinmiyor : Subakut kütanöz lupus eritematozus (bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik 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 hastalıklar

Yaygın : Yorgunluk
Yaygın olmayan : Ödem
Seyrek : Ateş, hiperhidroz, anoreksi, impotans

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 (BSA) göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 1300 katı] ve farelerde 5000 mg/kg'a (BSA'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 artırabilir.

Antisekretuar tıbbi ürünlerle tedavi sırasında, azalan asit sekresyonuna yanıt olarak serum gastrin artar. Ayrıca mide asiditesinin azalması nedeniyle CgA artar. Artan CgA seviyesi, nöroendokrin tümörler için yapılan araştırmaları etkileyebilir.

Mevcut yayınlanmış kanıtlar, proton pompası inhibitörlerinin CgA ölçümlerinden 5 gün ila 2 hafta önce kesilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durum, PPI tedavisini takiben sahte bir şekilde yükselebilecek CgA seviyelerinin referans aralığa dönmesine izin vermek içindir.

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. Lansoprazol yemekten 30 dakika sonra verilirse, hem C_{maks} hem de EAA, açlık durumuna kıyasla yaklaşık %50-70 oranında azalır. Sağlıklı kişilerde ortalama plazma yarı ömrü 1,5 (±1) saattir.

Dağılım:

Lansoprazol %97 oranında proteine bağlanır. 0,05-5 mcg/mL konsantrasyon aralığında plazma proteinlerine bağlanma oranı değişmez.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol yüksek oranda karaciğerde metabolize olur; plazmada ölçülebilir miktarlarda iki metaboliti (hidroksillenmiş sülfinil ve sülfon) saptanmıştır. Bu metabolitlerin antisekretuar aktivitesi yoktur veya çok düşüktür. Lansoprazolün metabolizması esas olarak CYP2C19 enzimi tarafından katalize edilir CYP3A4 enzimi de metabolizmaya katkıda bulunur.

Lansoprazolün pariyetal hücre kanalcıklarında H^+/K^+ ATPaz yolu ile asit üretimini engelleyen iki aktif metabolite dönüştüğü düşünülmekle birlikte, bu metabolitler kanda gösterilememiştir. Bu metabolitler sistemik dolaşımda 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; ^{14}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_{maks}) ve eğri altında kalan alan (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_{maks} ve T_{maks} 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 klirensi 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 yaşa kadar olan çocuklarda 17 mg/m^2 vücut yüzey alanı veya 1 mg/kg dozda yapılan araştırmada da maruziyeti yetişkinlerdekine benzerdir. 2-3 aylıktan daha küçük infantlarda, 1 mg/kg ve 0,5 mg/kg tek doz ile yetişkinlere kıyasla lansoprazole daha yüksek maruziyet görülmüştür.

CYP2C19'u 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 metabolizörlerdekinin birkaç katından fazladır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sıçanlarda yapılan iki karsinojenite çalışmasında lansoprazol, doza bağlı gastrik ECL (enterokromafin benzeri) 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.

Fare karsinojenite çalışmalarında, karaciğer tümörleri ve rete testis adenomunun yanı sıra doza bağlı gastrik ECL hücre hiperplazisi gelişmiştir.

Bu bulguların klinik olarak ilişkisi bilinmemektedir.

Yavru hayvan çalışmaları:

Yavru sıçanlarda lansoprazol, doğum sonrası 7. günden (yenidoğan insanlara eşdeğer yaş) doğum sonrası 62. güne (insanlarda yaklaşık 14 yıla eşdeğer yaş) kadar uygulanmıştır.

Yavru sıçanlarda yapılan çalışmalar (8 haftalık çalışma, 6 haftalık toksikokinetik doz titrasyonu çalışması, gelişimsel duyarlılık çalışması) kalp kapağı kalınlaşması insidansının arttığını göstermiştir. 4 haftalık ilaçsız bir iyileşme döneminden sonra bulgular tersine dönmüştür. Doğum sonrası 21. günden (insanlarda yaklaşık 2 yıla eşdeğer yaş) daha genç yavru sıçanlar, kalp kapağı kalınlaşmasının gelişimine daha duyarlı olmuştur. Beklenen insan maruziyetine ilişkin güvenlik marjı, gözlenmeyen etki düzeyinde (NOEL) (8 haftalık çalışma, 6 haftalık toksikokinetik doz titrasyon çalışması) veya gözlenen en düşük etki düzeyinde (LOEL) (gelişimsel duyarlılık çalışması) EAA'ya dayalı olarak juvenil çalışmalardaki maruziyetin 3 ila 6 katı aralığındadır.

Bu çalışmalar erkek üreme dokusundaki (testis ve epididimis) değişiklikleri de göstermiştir. Ayrıca, erkek veya dişi sıçanlarda büyüme geriliği kaydedilmiştir. Ancak bu durum, yalnızca erkeklerde gecikmiş femoral büyüme plakası kalınlığına yol açmıştır.

Bu bulguların pediyatrik hastalarla ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği
Sodyum lauril sülfat
Metil hidroksipropilselüloz
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 6000
Polisorbat 80
Poliakrilat
Şeker kürecikleri
    Sukroz
    Mısır nişastası
Meglumin
Mannitol

Jelatin kapsül no 3
Jelatin (sığır kemiğinden üretilir)
Titanyum dioksit (E171)
Kinolin sarısı (E104)
Eritrosin (E127)
Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ağzı sıkı kapalı olarak saklayınız.
Kapsüller ambalaj açıldıktan sonra 1 ay içinde tüketilmeli, bu süre aşıldığında artan ilaç kullanılmamalıdır.
Her kullanımdan sonra şişe sıkıca kapatılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj materyalinin yapısı:
Karton kutu içerisinde alüminyum contalı, çocuk emniyetli beyaz opak PP kapak ile kapatılmış beyaz opak HDPE şişe

Her bir şişe 28 kapsül içermektedir.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL
Tel : 0212 692 92 92
Faks : 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

185/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.03.1998
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ