Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/napro-pac-tedavi-paketi-2856
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M01AE

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Napro-PAC tedavi paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde : Napro-PAC Tedavi Paketi'ndeki her bir kapsül 15 mg lansoprazol ve her bir film tablet 500 mg naproksen içermektedir.

Yardımcı maddeler :

Sukroz	100.47 mg/kapsül
Mannitol	6,28 mg/kapsül
Sodyum lauril sülfat	0.0075 mg/kapsül

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet (Naproksen) ve mikropellet kapsül (Lansoprazol).
Naproksen film tabletler; sarı renkli, bir yüzü çentikli tabletlerdir.
Lansoprazol kapsüller; sarı opak gövde ve kapaklı No=3 kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Napro-PAC, peptik ülser hikayesi olan hastalarda romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin belirti ve semptomlarının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

Osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit tedavisinde NSAİİ ile ilişkili gastrik ülser riskinin azalması ;

Napro-PAC'ın en yüksek günlük naproksen dozu günde iki kez alınan 500 mg'lık 2 tabletten oluşur (maksimum 1000 mg/gün).
Günlük lansoprazol dozu 15 mg olup, 1 kapsülden oluşur.

Napro-PAC Tedavi Paketi 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz.

Uygulama şekli : Lansoprazol kapsül ve naproksen tabletlerden bir tanesi sabah kahvaltısından önce bir bardak suyla alınır. İkinci naproksen tablet akşam yine bir bardak suyla yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta böbrek yetmezliği olan hastalarda ya da yaşlı hastalarda, Napro-PAC'ın 15 mg'lık lansoprazol bileşeni için doz ayarlamasına gerek görülmemektedir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda lansoprazol için doz ayarlanması gerekmektedir.

Naproksen için;

- Böbrek fonksiyon testleri bozulduğu takdirde kullanılmamalıdır.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
- Karaciğer fonksiyon testlerinden bir veya daha çoğunun nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile yükseldiği bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon : Naproksen, 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Napro-PAC tedavi paketi kullanımının çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon : Yaşlılarda naproksen'in eliminasyonu azalabileceğinden, dozajda dikkatli olunmalı, etkili en düşük doz uygulanmalıdır. Lansaprazol için ise yaşlılarda azalmış olan klerens nedeniyle ihtiyaç olan en düşük doza uyulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Napro-PAC, lansoprazol ve naproksen ürünlerinin herhangi bir bileşenine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan ya da alerjik reaksiyon geliştiren hastalarda kontrendikedir.

Naproksen, asetil salisilik asidin ya da diğer non steroidal antiinflamatuvar/analjezik ilaçların astım sendromu, ürtiker, rinit ve nazal polip gibi durumlara neden olduğu hastalarda da kontrendikedir. Her iki tip reaksiyon da ölümcül olma potansiyeline sahiptir. İster gerçek alerjik tipte olsun, ister farmakolojik idiosinkratik tipte (örnek; asetil salisilik asid aşırı duyarlılık sendromu), naproksene karşı gelişen anafilaktoid reaksiyonlar genellikle bu türden reaksiyonlara ilişkin hikayesi olan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Tedavi süresince bu tür semptomların gözlendiği koşullarda tedavi kesilmelidir.

Koroner arter bypass cerrahisi öncesi ve sonrası ve peri-operatif ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

Ciddi renal yetmezlik ve kreatinin klerensi 30 ml/dakika'nın altında olduğu durumlarda, şiddetli hepatik yetmezlik ya da şiddetli kalp yetmezliği durumlarında kontrendikedir.

Atazanavir ile beraber kullanılmamalıdır.

Gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel önlemler

Naproksen
Naproksen'in selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri dahil olmak üzere diğer NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Naproksen'in kortikosteroidlerin (kortizon) yerine ya da kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmek amacıyla kullanılabileceği düşünülemez.

Lansoprazol
Lansoprazol tedavisine verilen semptomatik yanıt gastrik malignensinin varlığına engel oluşturmamaktadır.

Lansoprazol'e ait azalmış asit salınımı gastrointestinal kanalda normalde bulunan bazı mikroorganizmaların artışına neden olabilir. Lansoprazol tedavisi *Salmonella* ve *Campylobacter* enfeksiyonlarında artışa yol açabilir.

Kardiyovasküler etkiler
Kardiyovasküler Trombotik Olaylar
Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır. (bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur. (bakınız, bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Hipertansiyon
Naproksen'in dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiyazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. Naproksen'in dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem
NSAİİ'leri alan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. Naproksen, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği, kalp fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon da dahil olmak üzere sodyum kısıtlamasının söz konusu olduğu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. 10 günden sonraki kullanımlarda bu risklerde artış olmaktadır.

Gastrointestinal Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:
Naproksen'ın dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın barsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık % 1'inde ve 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık % 2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya anti-koagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel GI olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Böbrekler üzerine etkileri

Naproksen

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompansatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompansasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülür.

İlerlemiş Böbrek Hastalığı
Naproksen'in ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle Naproksen, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Eğer Naproksen mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

Lansoprazol
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma protein bağlama düzeyi, 60 mg lansoprazol uygulamasının ardından %1.0 -1.5 oranında düşüş göstermektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı-ömrü kısalmıştır, toplam EAA düzeyi (serbest ve bağlı olmak üzere) düşmüştür. Buna karşın plazmadaki serbest lansoprazolle ilişkili EAA, böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilintili değildir; C_{max} ile T_{max} sağlıklı bireylerde elde edilenlerden farklılık göstermemektedir.

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 proton pompası inhibitörü (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 almalıdır.

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 kromogramin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için) testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

Karaciğer üzerine etkileri
Naproksen dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların % 15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırda artışlar olabilir. Bu laboratuar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 1'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değerin üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini (bazıları fatal sonuçlanan) içeren nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Naproksen ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (ör; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, Naproksen tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler
Naproksen dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşikar Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. Naproksen dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve Naproksen alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar
Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, Naproksen'e karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Naproksen, aspirin triyadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir. (bakınız, KONTRENDİKASYONLAR ve ÖNLEMLER – önceden mevcut astım). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

Oküler etkiler
Çalışmalarda, Napro-PAC tedavi paketindeki naproksen uygulamasına dayandırılabilecek oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papillödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, naproksen dahil olmak üzere NSAİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla Napro-PAC tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Deri Reaksiyonları
Naproksen de dahil olmak üzere, NSAİİ'ler ölümcül olabilen eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ciddi advers cilt olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan oluşabilir. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

Hamilelik
Hamileliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi Naproksen de ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır.

Önceden mevcut astım
Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine

duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda Naproksen uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Alzheimer hastalığı riski olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Yaşlı hastalara ait önlemler
Farmakokinetik profil yaşlı hastalarda herhangi bir değişiklik sergilemez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Naproksen için;

NSAİ ilaçlar ile ilişkili ciddi advers olayların tetiklenmesine ait kümülatif risk nedeniyle, Naproksen ve diğer NSAİ ilaçların birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Antiasid veya kolestiramin ile birlikte uygulanması naproksenin emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

Naproksen'in besinler ile birlikte uygulanması, naproksenin emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

Naproksen plazma albuminine yüksek oranda bağlanmaktadır; dolayısıyla kumarin tipi antikoagülanlar, sülfonilüreler, hidantoinler, diğer NSAİ ilaçlar ve aspirin gibi albumine bağlanan diğer ilaçlar ile teorik olarak etkileşme potansiyeli vardır. Naproksen ile birlikte bir hidantoin, sülfonamid veya sülfonilüre alan hastalar, gerektiğinde doz ayarlaması için gözlenmelidir.

Klinik çalışmalarda naproksen ve kumarin tipi antikoagülanlar arasında anlamlı bir etkileşim gözlenmemesine rağmen, NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkilerini güçlendirebilmektedir. Naproksen trombosit agregasyonunu azaltmaktadır ve kanama zamanını uzatmaktadır. Kanama zamanı belirlenirken, bu etki unutulmamalıdır.

Probenesid
Probenesid ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır, zira naproksen plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır ve bu kombinasyon ile naproksenin yarı ömründe bir artış bildirilmiştir.

Siklosporin
Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, siklosporinle birlikte kullanıldığında, artmış nefrotoksisite riskinden dolayı dikkatli olunması gerekir.

Mifepriston
NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceğinden, mifepriston uygulamasından sonra 8-12 gün boyunca NSAİİ'ler kullanılmamalıdır.

Beta-blokörler
Naproksen, beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

Kardiyak glikozitler
NSAİİ'ler kardiyak glikozitlerle birlikte uygulandığında, kardiyak yetmezliği şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazma kardiyak glikozit seviyelerini artırabilir.

Takrolimus
NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur.

Zidavudin
NSAİİ'ler zidavudin ile birlikte verildiğinde, hematolojik toksisite riski artabilir. Zidavudin ve ibuprofenle eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematom riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

SSRI'lar
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile NSAİİ'lar kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır.

Steroidler
Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, artmış gastrointestinal ülserasyon ya da kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.
Tedavi sırasında steroid dozajı azaltılacak veya kesilecek ise, steroid dozajı yavaşça azaltılmalıdır ve hastalar, adrenal yetmezlik ve artrit semptomlarında alevlenme gibi advers etkilerin görülmesi açısından yakından gözlenmelidir.

Kinolonlar
Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermiştir. Kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.

ADE-İnhibitörleri
NSAİİ'lerinin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

Aspirin
Naproksen, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest Naproksen'in klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile naproksen'in birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Furosemid
Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda Naproksen'in bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Lityum
NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile

ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

Metotreksat
Tavşan böbrek kesitlerinde NSAİİ'lerin metotreksatın birikimini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle metotreksatın toksisitesini arttırabilirler. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Varfarin
Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistiktir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi GI kanama riski daha fazladır.

Adrenal fonksiyon testleri yapılmadan 48 saat önce, geçici olarak Naproksen tedavisinin kesilmesi önerilmektedir, çünkü naproksen sodyum 17-ketojenik steroidlere ait bazı testleri hatalı olarak etkileyebilmektedir. Benzer şekilde, Naproksen tedavisi idrarda 5-hidroksi indolasetik asit (5HIAA) tayinini etkileyebilmektedir.

Lansoprazol için;

Lansoprazol sitokrom P450 enzim sistemleri ile metabolize olmakla birlikte sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda aynı sistemi kullanan varfarin, antipirin, indometazin, ibuprofen, fenitoin, propranolol, prednizolon, klaritromisin ya da diazepam ile klinik olarak önem taşıyan bir etkileşim saptanmamıştır. Ancak lansoprazol'un fluvoksamin ile beraber kullanımında doz azaltılmasına gidilmelidir. Mikrozomal enzimlerle etkileşen rifampisin ve St. John's wort (hypericum perforatum) lansoprazolün plazma konsantrasyonunu düşürebilir.

Lansoprazol'ün teofilin ile birlikte kullanımı, teofilin klerensinde minör (%10) bir artış oluşturabilir. Bu nedenle teofilin ile kullanım sırasında, gerektiğinde doz ayarlaması yapabilmek için hastalar yakından takip edilmelidir.

Lansoprazol'un sukralfat ile birlikte kullanımı biyoyararlanımını %30 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle lansoprazol sukralfat alımından en az yarım saat önce kullanılmalıdır.

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

Lansoprazol antasitlerle birlikte kullanılabilir ancak alüminyum karbonat, kalsiyum karbonat, alüminyum fosfat ve alüminyum hidroksit içeren ilaçlarla beraber kullanımda biyoyararlanımında azalma gözlenmiştir.

Beraber kullanımda atazanavir'in plazma konsantrasyonlarında düşmeye yol açabilir. Bu da atazanavir'in tedavi etkinliğinde düşme ve direnç gelişimi ile sonuçlanabilir.

Klopidogrel ve lansoprazol'un beraber kullanımı klopidogrel'in trombositler üzerinde etkisini azaltmakta ve istenmeyen kardiyovasküler etkilerin çıkmasına neden olabilmektedir (miyokard enfarktüsü, anstabil anjina, geçici iskemik atak gibi).

Lansaprozol beraber kullanımda dasatinib'in plazma konsantrasyonu ve etkinliğinde azalmaya yol açabilir.

Lansoprazol beraber kullanımda delavirdine serum seviyelerinde düşmeye yol açabilir.

Lansoprazol ve varfarin'i birlikte kullanan bazı hastalarda protrombin zamanı ve INR değerlerindeki artışlar, anormal kanamalara hatta ölüme yol açabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

Lansoprazol gastrik asit sekresyonunu uzun zamanlı ve yoğun olarak inhibe etmektedir. Digoksin'in de dahil olduğu bazı ilaçlar için gastrointestinal kanaldan emilim için daha değişik pH değerleri gerekmektedir. Digoksin lansoprazol ile kombine verildiği zaman azalmış asidite digoksin emilimini etkilemektedir ve bu da biyoyararlanımda artışa ve dolayısıyla artmış digoksin toksisitesine yol açabilir (bulantı, kusma, aritmi bulguları ile). Yine demir ilaçlarının emilimi de bu nedenle etkilenmekte ve biyoyararlanımlarında düşme olmaktadır.

Normal gastrik asidite sayesinde emilimi artan itrakonazol, posakonazol ve ketokonazol'un ise emilimi azalmakta ve etkinlik kaybı olmaktadır. Benzer şekilde nilotinib'in emiliminde de azalma olmaktadır.

Gastrik mukozada irritasyona neden olabileceğinden etanolle birlikte alınmamalıdır.

Karaciğerde metabolizasyonu sağlayan enzim sistemindeki etkileşimler nedeniyle tacrolimus'un kan konsantrasyonu yükselmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Naproksen için;

Gebelik kategorisi 1. ve 2. trimesterde C, 3. trimesterde D'dir.

Lansoprazol için;

Gebelik kategorisi B'dir .

Tedavi paketinin kullanımı esnasında 1. ve 2. Trimesterde C, 3. Trimesterde D olarak değerlendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Naproksen için gebeliğin 1. ve 2 trimesterinde, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Naproksen için gebeliğin 3. trimesterinde gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

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

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Napro-PAC gerekli olmadıkça (doktor kesin olarak gerekli görmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Bu tip diğer ilaçlar ile olduğu gibi, naproksen hayvanlarda doğumda bir gecikme oluşturmaktadır ve ayrıca insan fötusu kardiyovasküler sistemini etkilemektedir (ductus arteriosus kapanması). Dolayısıyla, Napro-PAC kesin olarak gerekli değil ise, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Naproksen anyonu, emziren annelerin sütünde, plazmada bulunan konsantrasyonun yaklaşık %1 konsantrasyonunda bulunmuştur. Prostaglandinleri inhibe eden ilaçların yeni doğanlar üzerindeki olası istenmeyen etkileri nedeniyle, emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir. Bu karar verilirken Napro-PAC tedavisinin anne açısından faydası değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Tedavi paketinde yer alan naproksen nedeniyle siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç ile olduğu gibi, Napro-PAC kullanımı fertiliteyi bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma güçlüğü olan veya kısırlık incelemeleri yapılan kadınlarda, Napro-PAC'in kesilmesi düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Naproksen kullanımı ile birlikte bazı hastalarda sersemlik, baş dönmesi, vertigo, insomnia ya da depresyon olabilir. Hastalarda bu ve benzeri istenmeyen etkiler görülür ise, dikkat gerektiren aktiviteleri yaparken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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

Naproksen için;

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Aseptik menenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Hemolitik anemi
Yaygın olmayan: Aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anaflaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, rehavet hali, baş ağrısı, ışığa hassasiyet, retrobulbar optik nevrit, konsantrasyon bozukluğu
Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, zihinsel disfonksiyon

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozuklukları, korneal bulanıklık
Yaygın olmayan: Papillit, papilla ödemi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu, duymada zorluk, kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Palpitasyon, ödem, konjestif kalp yetmezliği, sodyum retansiyonu

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Vaskülit, hipertansiyon
Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, inme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne
Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, astım, eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Peptik ülser, perforasyon, mide yanması, mide bulantısı, özofajit, kusma, diyare, midede şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı
Yaygın olmayan: Nonpeptik gastrointestinal ülserasyon, melana, hematemez, stomatit, ülseratif stomatit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme, pankretit, gastrit

Hepato-biliyer hastalıklar
Seyrek: Hepatit, sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüsü, ciltte lekelenme, purpura, deri raşları
Yaygın olmayan: Terleme, saç dökülmesi, epidermal nekroliz, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromuna bağlı bülloz reaksiyonlar, eritema nodozum, liken planus, pustular reaksiyonlar, foliküler ürtiker, fotoalerjik duyarlılık reaksiyonları, anjiyonörotik ödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Miyalji, kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Böbrek rahatsızlıkları
Yaygın olmayan: Hematüri, intertisyal nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz.

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar
Yaygın olmayan: Kadında kısırlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ödem, susuzluk hissi
Yaygın olmayan: Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme), keyifsizlik, yorgunluk

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış

Lansoprazol için;

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni, eozinofili
Seyrek: Anemi,
Çok seyrek: Agranülositozis, aplastik anemi, hemoliz, hemolitik anemi, nötropeni, pansitopeni ve trombotik trombositopenik purpura;

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anaflaktik şok ve anaflaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperglisemi/hipoglisemi, hipomagnezemi, guatr, diabetes mellitus
Çok seyrek: Jinekomasti, Menstruasyon bozuklukları, göğüslerde hassasiyet.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperlipidemi
Çok seyrek: Hiperkolesterolemi ve hiperürisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon,
Seyrek: Uykusuzluk, halüsinasyon, konfüzyon.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, yorgunluk
Çok seyrek: Tetani

Göz hastalıkları
Sıklığı bilinmeyen: Bulanık görüş, göz ağrısı, görme alanı hatası

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın olmayan: Vazodilatasyon, periferik ödem
Sıklığı bilinmeyen: Anjina, serbrovasküler atak, hipertansiyon/hipotansiyon, miyokard enfarktüsü, palpitasyonlar, şok (dolaşım bozukluğu)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Bronşit, dispne, grip sendromu, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum sistemi enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare, kabızlık, gaz, üst karın ağrısı
Yaygın olmayan: Mide bulantısı ve kusma, hazımsızlık
Seyrek: Ağızda kuruluk, kolit

Hepato-biliyer hastalıklar
Çok seyrek: Sarılığa yol açabilecek ciddi hepatoselüler hasar

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Kaşıntı ve deri döküntüsü gibi alerjik reaksiyonlar
Çok seyrek: Ürtiker, anjiyoödem

Kas-İskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, hipertoni, boyun ağrısı,
Seyrek: Eklem ağrısı
Çok seyrek: Kas ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonu,
Çok seyrek: İnterstisyel böbrek iltihabı, glukozüri, hematüri, impotans, böbrek taşı, üriner retansiyon, albüminüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok seyrek: Periferal ödem

Araştırmalar
Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Yaygın olmayan: SGPT değerlerinde yükselme
Çok seyrek: Karaciğer enzim değerlerinde artış (transaminaz, gamma GT), artmış trigliserid, vücut ısısında artış, hipernatremi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Naproksen için;

Semptomlar
Baş ağrısı, pirozis, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, Gİ kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, uyuşukluk, sersemlik, kulak çınlaması, baygınlık. Önemli zehirlenme vakalarında, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı oluşması mümkündür.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alımı sonrası solunum depresyonu ve koma görülebilir ancak bu durum nadir olarak görülür.

Bir naproksen doz aşımı vakasında, hipotrombinemiye bağlı protrombin zamanında geçici uzama K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin selektif inhibisyonuna bağlı olabilir.

Birkaç hastada nöbetler görülmüştür ancak bunların naproksen ile ilgili olup olmadığı net değildir. Naproksenin hangi dozunun hayatı tehdit edici nitelikte olduğu bilinmemektedir.

Tedavi
Hastalar gerekirse semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde aktif kömür düşünülmelidir. Alternatif olarak yetişkinlerde hayatı tehdit edici miktarda aşırı dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde gastrik lavaj göz önünde bulundurulmalıdır.

İyi idrar çıkışı garanti edilmelidir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonra, hastalar en az dört saat boyunca gözlemlenmelidir.

Sık sık olan ya da uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre alınmalıdır.

Naproksen proteinlere yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz plazma naproksen konsantrasyonlarını düşürmez. Ancak naproksen almış olan ve renal yetmezliği bulunan bir hastada hemodiyaliz yine de uygun olabilir.

Lansoprazol için;

Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığı için kolayca diyalize olmaz. Aşırı dozda alınması durumunda, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Naproksen için;

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler
ATC kodu: M01AE02

Naproksen antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteye sahip nonsteroidal bir antiinflamatuvardır. Diğer nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar gibi Naproksen prostaglandinlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini dolayısıyla prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir.

Naproksen bir santral sinir sistemi depresanı değildir ve metabolizma enzimlerini aktive etmez.

Lansoprazol için;

Farmakoterapötik grup: Proton pompa inhibitörü
ATC Kodu: A02BC03

Lansoprazol selektif proton pompası inhibitörüdür. Pariyetal hücrelerin proton pompalarına spesifik etkisi ile, midede hidroklorik asit salgılanmasını inhibe eder. Pariyetal hücrelerin asidik ortamında aktif formuna dönüşür ve midede hidroklorik asit üretiminin son aşaması olan (H+, K+)-ATPaz enziminin inhibisyonunu sağlar. İnhibisyon doza bağlı olup, bazal ve stimüle asit salgılanmasını etkiler. Diğer proton pompası veya H2 reseptör inhibitörleri gibi, lansoprazol tedavisi mide asiditesinin azalmasına ve asiditenin azalmasıyla orantılı reversibl bir gastrin artışına neden olur. Lansoprazol hücre reseptör düzeyinde enzim distaline bağlandığından, hidroklorik asit salgılanmasını asetilkolin, histamin, gastrin gibi diğer maddelerin uyarısından bağımsız olarak etkiler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Naproksen için;

Emilim:
Napro-PAC içeriğindeki naproksen ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan süratle ve tam olarak emilir. Doruk plazma düzeyine 2-4 saatte ulaşır ve normalde 4-5 dozdan sonra bu doruk düzey devamlı sabit hale gelir. Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi besinlerle birlikte alımında uzayabilir. Tek doz olarak verilen naproksen ile doruk plazma düzeyine aç karnına verildiğinde 4 saatte besinle birlikte verildiğinde yaklaşık 12 saatte ulaşılmaktadır.

Dağılım:
Ortalama biyolojik yarı ömrü yaklaşık 13 saattir ve tedavi dozlarında % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Naproksen karaciğerde yaygın biçimde 6-0 dezmetil Naproksen'e metabolize olur.

Eliminasyon:
Verilen dozun yaklaşık % 95'i Naproksen 6-0 dezmetil Naproksen veya konjugatları şeklinde idrarla atılır. Atılım oranı, ilacın plazmadan kaybolma oranına aynen uymaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Bildirilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Yaşlılar:
Naproksen'in total plazma konsantrasyonu değişmemesine rağmen, yaşlılarda naproksen'in yalnızca bağlanmamış kısmı artmaktadır. Fakat bağlanmamış kısım total naproksen

konsantrasyonun %1'inden daha azdır. Serbest naproksen konsantrasyonun artışı, yaşlılarda yan etkilerde artışa yol açabilir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda Naproksen farmakokinetiği tespit edilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda Naproksen'in farmakokinetik özellikleri tespit edilmemiştir. Naproksen verilince metabolit ve konjugatları primer olarak böbrekten atılır, renal yetmezliğin varlığında Naproksen metabolitlerinin birikme potansiyeli mevcuttur. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda Naproksen'in eliminasyonu azalır. Orta ve ciddi renal yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dakikadan az olan) Naproksen içeren ürünlerin kullanılması önerilmemektedir.

Lansoprazol için;

Genel özellikler

Emilim:
Lansoprazol kapsüller, lansoprazolün enterik kaplı granül formülasyonlarını içermektedir. Lansoprazol emilimi yalnızca granüller mideyi terk ettikten sonra başlamaktadır. Lansoprazol iyi absorbe edilir, yaklaşık %81 mutlak biyoyararlanım oranı mevcuttur. Emilimi hızlıdır, ortalama plazma doruk değerleri ilacın alımından yaklaşık 1.5 saat sonra gözlenmektedir. İlacın aç karnına alınması önemlidir zira yemekler ile beraber alındığında serum düzeyi %50 civarında düşmekte ve maksimum konsantrasyona ulaşımda 3,7 saat'e varan gecikmeler olmaktadır. 15 mg. lık doz sonrası yaklaşık C_{max} değeri 1.059 mg/ml'dir.

Dağılım:
Lansoprazol'ün görünür dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,39 L/kg' dir. Temel olarak ekstraselüler sıvı içerisinde dağılır. Lansoprazol'ün serum proteinlerine, primer olarak albumine bağlanma oranı yaklaşık %98' dir.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol karaciğer sitokrom P450 (CYP) sistemi ile geniş ölçüde metabolize edilir. Ana metabolik yol CYP2C19 ile olmakta ve aktif sülfonamid metabolitlerine dönüşüm gerçekleşmektedir. Plazmada, ölçülebilir miktarda iki metabolit tanımlanmıştır (lansoprazolün hidroksillenmiş sülfinil ile sülfon türevleri).
Eliminasyon:
Lansoprazol metabolitlerinin antisekretuvar etkileri ya düşüktür ya da bulunmamaktadır. Renal klerens ortalama 517 mL/min ve renal atılım %14-25 civarındadır. %1' den daha azı idrarla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Verilen dozun yaklaşık 2/3'ü gayta ile 1/3'ü idrarla atılmaktadır. Lansoprazolün plazma eliminasyon yarı-ömrü gastrik asit sekresyonunu baskılama süresini yansıtmamaktadır. Bu bağlamda plazma eliminasyon yarı ömrü 2 saatten daha kısa olmasına rağmen asit baskılayıcı etkisi 24 saatten fazla süreyle devam etmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:
Yeterli veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik :

Yaşlılarda ürünün klerensi azalmaktadır ve eliminasyon yarı ömrü %50-100 civarlarında artış gösterebilmektedir. Pik plazma seviyesi ise değişmemektedir.

Böbrek Yetmezliği :

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma protein bağlama düzeyi, 60 mg lansoprazol uygulamasının ardından %1.0 -1.5 oranında düşüş göstermektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı-ömrü kısalmıştır, toplam EAA düzeyi (serbest ve bağlı olmak üzere) düşmüştür. Buna karşın plazmadaki serbest lansoprazolle ilişkili EAA, böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilintili değildir; C_{max} ile T_{max} sağlıklı bireylerde elde edilenlerden farklılık göstermemektedir.

Karaciğer Yetmezliği:

Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilacın ortalama plazma yarı-ömrü 1.5 saatten 3.2-7.2 saate uzamıştır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kararlı durumda ortalama EAA ile ilişkili %500'e varan artışlar gözlenmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı göz önünde bulundurulmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Naproksen için:

Karsinojenite

Naproksen, Sprague-Dawley farelerine yiyecekler ile beraber 24 aylık bir dönemde 8, 16 ve 24 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Naproksen, ratlar'da karsinojenik görülmemiştir.

Mutajenite

Salmonella typhimurium (5 hücre serisi), Sachromyces cerevisisae (1 hücre serisi) suşlarında ve fare lenfoma testlerinde mutajenite gözlenmemiştir.

Fertilite

Oral olarak 30 mg/kg/gün dozunda erkek ve 20 mg/kg/gün dozunda dişi ratlara uygulama sonrası naproksen gebeliği etkilememiştir.

Teratojenite

Ratlarda ve tavşanlarda organogenezis safhasında oral olarak 20 mg/kg/gün dozunda uygulama Naproksen için teratojenik değildir.

Diğer

Perinatal/Postnatal Üreme

Hamile ve 3. Trimestrdeki ratlara 2, 10 ve 20 mg/kg/gün dozundaki oral Naproksen uygulaması zorlu doğum ile sonuçlanmıştır. Bu, bu çeşit bileşimlerin bilinen bir etkisidir ve hamile ratlarda aspirin ve indometazin ile de gösterilmiştir.

Akut oral toksisite LD50: 248 mg/kg (ratlarda)
Oral LD50 :500 mg/kg (ratlarda)
Oral LD50 :1200 mg/kg (farelerde)
Oral LD50 :4000 mg/kg (hamster)
Oral LD50 > 1000 mg/kg (köpeklerde)

Lansoprazol için :

Hayvan çalışmalarında, fetal hasar oluşumuna ilişkin kanıtlar mevcuttur ancak insanlarda bu şekilde bulgular kesin değildir.

Enterokromofin benzeri etki (ECL) yaratan hücre hiperplazisi ve gastrik karsinoid tümör hayvan deneylerinde gözlenmiştir. Ancak insanlarda yapılan gastrik biyopsi örneklerinde buna ait bulgulara rastlanmamıştır.

Sprague-Dawley ratlarında retinal atrofiye rastlanmış ancak bu olay fare, köpek, maymun ve insanlarda gözlenmemiştir.

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Naproksen 500 mg Film Tablet'teki yardımcı maddeler:
PVP K-30
Krospovidon
Magnezyum stearat
Opadry II High Performance (85F32019 Yellow)

Lansoprazol 15 mg Mikropellet Kapsül'deki yardımcı maddeler:

Şeker küreleri (Sukroz, Mısır nişastası, Saf su)

Sodyum lauril sülfat

Meglümin

Mannitol

Hidroksipropil metilselüloz

Makrogol 6000

Talk

Polisorbat 80

Titanyum dioksit

Eudragit L30-D55

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Al/PVC-PVDC-PE blister ambalaj.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eskibüyükdere Cad. No: 4 34467
Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

224/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 31.05.2010

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ