KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
LUBİCONST 8 mcg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir yumuşak kapsül,
Etkin madde:
Lubiproston……. 8 mcg

Yardımcı maddeler:
Sorbitol spesiyel (E420) …… 26,31 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Yumuşak kapsül
Pembe, oval, yumuşak, jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
LUBİCONST, klorür kanal aktivatörüdür ve aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir;
- Erişkinlerde kronik idiyopatik konstipasyon
- Sık sık (örneğin haftalık) opioid dozunun artırılmasını gerektirmeyen, önceden kansere veya tedavisine bağlı kronik ağrısı olan hastalarda dahil olmak üzere kronik, kanser dışı ağrısı olan yetişkin hastalarda opioid kaynaklı kabızlık tedavisinde
- 18 yaş ve üzeri kadınlarda konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu

Difenilheptan opioidleri (örn. metadon) alan hastalarda lubiprostonun opioid kaynaklı konstipasyonun tedavisindeki etkililiği belirlenmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:
Tavsiye Edilen Dozaj
- Erişkinlerde kronik idiyopatik konstipasyon ve opioide bağlı konstipasyon: Günde iki kez 24 mcg
- Konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu: Günde iki kez 8 mcg

Uygulama şekli:
Kapsüller bütün olarak yutulmalı, parçalanmamalı veya çiğnenmemelidir.

Kapsüller yemekle, su ile birlikte alınmalıdır.
Tedaviye devam ihtiyacı periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
34 ila 47 yaşlarında (şiddetli böbrek yetmezliği olan [kreatinin klerensi (CrCl) 20 mL/dk'dan az] ve hemodiyaliz gerektiren 8 hasta ve böbrek fonksiyonu normal olan 8 kontrol hastası [CrCl 80 mL/dk'nın üzerinde]) on altı hasta, bir tek oral 24-mcg lubiproston dozu almıştır. Uygulamanın ardından, lubiproston plazma konsantrasyonları, miktar tayini sınırının (10 pg/mL) altında tespit edilmiştir. M3'ün plazma konsantrasyonları, lubiproston ile önceki klinik deneyimlerden elde edilen maruziyet aralığı içinde olmuştur.

Karaciğer yetmezliği:
Orta (Child Pugh Sınıf B) ile şiddetli (Child Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, lubiprostonun aktif metaboliti M3'e olan sistemik maruziyet, karaciğer fonksiyonu normal olan katılımcılara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1), endikasyon ve doz ayarlamasına göre LUBİCONST'un tavsiye edilen oral dozu Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tavsiye Edilen Doz Rejimi

	Erişkinlerde kronik idiyopatik konstipasyon ve opioide bağlı konstipasyon	**Konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu**
Tavsiye Edilen Erişkin Dozu	Günde iki kez 24 mcg	Günde iki kez 8 mcg
Orta Dereceli Karaciğer Yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B)	Günde iki kez 16 mcg*	Doz ayarlaması gerekli değildir
Şiddetli Karaciğer Yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C)	Günde iki kez 8 mcg*	Günde bir kez 8 mcg*

* Dozun tolere edilmesi ve uygun bir aralıktan sonra yeterli yanıt alınmaması halinde, hasta yanıtı uygun şekilde izlenerek daha sonra tam doza yükseltilebilir.

Klinik güvenlik sonuçları, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda advers olayların insidansının ve şiddetinin arttığını göstermiştir.

Tüm endikasyonlarda, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda LUBİCONST dozu ayarlanmalıdır. Erişkinlerde kronik idiyopatik konstipasyon ve opioide bağlı konstipasyon

tedavisi alan orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda da doz ayarlaması gereklidir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Child-Pugh Sınıf A).

Pediyatrik popülasyon:
Konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu, pediyatrik fonksiyonel konstipasyon ve opioide bağlı konstipasyonu olan pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Kronik İdiyopatik Konstipasyon
Günde iki kez uygulanan lubiproston 24 mcg'ın kronik idiyopatik konstipasyonu olan geriyatrik (≥ 65 yaş) alt popülasyondaki etkililiği, genel çalışma popülasyonundaki etkililik ile benzer bulunmuştur. Lubiproston ile yapılan doz belirleme, etkililik ve uzun dönemli klinik çalışmalarda tedavi edilen toplam hasta sayısının %16'sı en az 65 yaşında ve %4'ü en az 75 yaşındadır. Lubiproston alan yaşlı hastalarda, lubiproston alan genel çalışma popülasyonuna kıyasla daha düşük oranda ilişkili bulantı görülmüştür (sırasıyla %19'a karşı %29).

Opioide Bağlı Konstipasyon
Lubiprostonun opioide bağlı konstipasyonlu geriyatrik (≥65 yaş) alt popülasyondaki (%9'u (≥65 yaş ve %2'si ≥75 yaş) güvenlilik profili, genel çalışma popülasyonundaki güvenlilik profili ile benzer bulunmuştur. Lubiproston ile yapılan klinik çalışmalarda, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda 65 yaş üzeri hasta yer almamıştır.

Konstipasyonun Eşlik Ettiği İrritabl Bağırsak Sendromu
Lubiprostonun konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu olan geriyatrik (≥65 yaş) alt popülasyondaki (%8'i ≥65 yaş ve %2'si ≥75 yaş) güvenlilik profili, genel çalışma popülasyonundaki güvenlilik profili ile benzer bulunmuştur. Lubiproston ile yapılan klinik çalışmalarda, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda 65 yaş üzeri hasta yer almamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar
Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

LUBİCONST, bilinen veya şüpheli mekanik gastrointestinal obstrüksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Bulantı: LUBİCONST alan hastalarda bulantı görülebilir. LUBİCONST'un yemekle birlikte verilmesi bulantı semptomlarını azaltabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Diyare: LUBİCONST'un şiddetli diyare hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalar, tedavi sırasında diyare görülebileceğini bilmelidirler (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara tedavi

sırasında şiddetli diyare meydana gelirse LUBİCONST'u bırakmaları ve doktora başvurmaları gerektiği söylenmelidir).

Senkop ve Hipotansiyon: İlk dozdan sonra veya sonraki dozlarda ortaya çıkabilir. Genellikle bir sonraki dozdan önce düzelir, ancak doz uygulamasına devam edildiğinde yeniden görülebilir. Bazı hastalarda advers reaksiyon gelişmeden önce eşzamanlı olarak diyare veya kusma görülmüştür. Hastalara semptomların ortaya çıkması halinde LUBİCONST'u bırakmaları ve hekime başvurmaları gerektiği söylenmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde lubiproston ile senkop, hipotansiyon bildirilmiş ve bu advers reaksiyonlardan bazıları hastaneye yatırılmayı gerektirmiştir. Vakaların çoğu günde iki kez 24 mcg lubiproston alan hastalarda meydana gelirken, bazıları lubiprostonun ilk dozu veya sonraki dozları alındıktan sonraki bir saat içinde meydana gelmiştir. Bazı hastalarda advers reaksiyon gelişmeden önce eşzamanlı olarak diyare veya kusma görülmüştür. Senkop ve hipotansiyon genellikle lubiproston kesilmesinin ardından veya sonraki dozdan önce düzelmiştir, ancak daha sonra nüks bildirilmiştir. Birkaç vakada, senkop veya hipotansiyon gelişme riskini artırabilecek, kan basıncını düşürdüğü bilinen ilaçların eşzamanlı kullanımı bildirilmiştir.
Hastalar, tedavi sırasında senkop, hipotansiyon riskinin farkında olmalı ve diyare veya kusma gibi diğer advers reaksiyonların bu riski artırabileceğini bilmelidirler.

Dispne: İlk dozdan bir saat sonra ortaya çıkabilir. Genellikle 3 saat içinde düzelir, ancak doz uygulamasına devam edildiğinde yeniden görülebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara semptomların ortaya çıkması halinde hekime başvurmaları gerektiği söylenmelidir. Klinik çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalarda görülen %0, %1 ve <%1 oranlara kıyasla lubiproston ile tedavi edilen kronik idiyopatik konstipasyon, opioide bağlı konstipasyon ve konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromu popülasyonlarının sırasıyla %3, %1 ve <%1'inde dispne bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, lubiproston 24 mcg günde iki kez kullanıldığında, dispne bildirilmiştir. Bazı hastalar dispne nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bu olaylar, genellikle göğüste sıkışma ve nefes/solunum güçlüğü olarak tanımlanmış olup, genellikle ilk doz alındıktan sonraki 30 ila 60 dakika içinde akut olarak başlar. Bu advers etkiler genellikle dozun alınmasından sonraki birkaç saat içinde düzelir, ancak sonraki dozlarda sıklıkla nüks bildirilmiştir. Hastalara, dispne oluşması halinde doktora başvurmaları gerektiği söylenmelidir.

Bağırsak Tıkanıklığı: LUBİCONST ile tedaviye başlamadan önce mekanik gastrointestinal obstrüksiyonu düşündüren semptomları olan hastalar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3)

LUBİCONST her bir yumuşak kapsülde 26,31 mg sorbitol içermektedir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya fruktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metadon

Difenilheptan opioidlerinin (örn. metadon), gastrointestinal kanalda lubiproston tarafından ClC-2 aktivasyonunu doza bağlı olarak azalttığı klinik dışı çalışmalarda gösterilmiştir. Difenilheptan opioidleri kullanan hastalarda LUBİCONST'un etkililiği doza bağlı olarak azalabilir. *In vivo* etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Difenilhepatan opioidleri (örn. metadon) alan hastalarda lubiprostonun opioide bağlı konstipasyon tedavisindeki etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

LUBİCONST, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelikte ilaç kullanımı yalnızca ilacın anneye sağlaması beklenen yararı fetüse olan olası riskten fazla ise düşünülmelidir.

Oral uygulamayı takiben, plazmadaki lubiproston konsantrasyonları, miktar tayini seviyesinin altındadır; ancak, metabolitlerden biri olan M3'ün sistemik konsantrasyonları ölçülebilir seviyededir (bkz. Bölüm 5.1). Gebelerde lubiproston kullanımına ilişkin mevcut sınırlı veriler, ilaca bağlı olumsuz gelişimsel sonuçlar riskinin bildirilebilmesi için yeterli değildir. Hayvan üreme çalışmaları yapısal malformasyonlarda bir artış göstermemiştir. Lubiproston (vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre tavsiye edilen maksimum insan dozunun 0,2 ila 6 katına eşdeğer dozlar) alan gebe kobaylarda doza bağlı olarak fetal kayıpta bir artış görülmesine rağmen, bu etkiler muhtemelen maternal toksisiteye sekonder olup, organogenez döneminden sonra meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Lubiprostonun endike olduğu popülasyonda majör doğum kusurlarına ve düşüğe dair riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerde, arka planda doğum kusuru, gebelik kaybı veya diğer advers sonuçlara dair riskler söz konusudur. ABD genel popülasyonunda, klinik tanılı gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Laktasyon dönemi
Lubiprostonun anne sütüne geçişi veya lubiprostonun süt üretimine olan etkisine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Lubiprostonun emzirilen bebeklerdeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Laktasyondaki sıçanların sütünde lubiproston veya aktif metaboliti (M3) tespit edilmemiştir. Bir ilacın hayvanların sütünde bulunmaması durumunda, söz konusu ilacın insan sütünde de bulunmama olasılığı yüksektir. Lubiproston, anne sütüne geçmesi durumunda bebekte diyareye neden olabilir. Emzirmenin gelişimsel açıdan ve sağlıkla ilgili yararları, annenin lubiprostona olan klinik ihtiyacı ve lubiprostonun veya annenin altta yatan durumunun emzirilen bebeğe olan olası advers etkileriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Lubiproston ile tedavi edilen emziren annelerin bebekleri diyare açısından izlenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
1000 mcg/kg/gün'e kadar oral dozlarda lubiproston, erkek ve dişi sıçanların fertilite ve üreme fonksiyonunu etkilememiştir. Bununla birlikte, kontrole kıyasla 1000 mcg/kg/gün dozda sıçanlarda implantasyon bölgelerinin ve canlı embriyoların sayısı anlamlı ölçüde azalmıştır. 1000 mcg/kg/gün grubundaki ölü veya rezorbe embriyo sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 1000 mg/kg/gün doz, vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre tavsiye edilen maksimum insan dozu olan 48 mcg/gün dozunun yaklaşık 169 katıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
LUBİCONST araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkiye sahiptir. Araç kullanımı için tehlikeli farmakodinamik etkiler, kişinin duyarlılığına göre değişkenlik gösterir. İlacın araç kullanımına uygunluğu olgu bazında değerlendirilmelidir. İlaç bazı durumlarda araç kullanma becerilerini etkileyebilir ve bir sağlık mesleği mensubuna danışılması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler organ sistemi sınıflandırması ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık sınıflandırması:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan reaksiyonlar genellikle klinik araştırma verilerinden belirlenmiştir.
Bilinmiyor reaksiyonlar genellikle pazarlama sonrası deneyim verilerine dayanmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: İnfluenza

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Anoreksi, kilo artışı, iştahta azalma

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Senkop, titreme, disguzi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Çarpıntı

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Hipotansiyon (bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne
Yaygın olmayan: Öksürük, faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, diyare
Yaygın: Karın ağrısı, abdominal distansiyon, flatulans, kusma, ağız kuruluğu, gevşek dışkı, dispepsi, karında rahatsızlık
Yaygın olmayan: Konstipasyon, gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı, katı feçes, rektal kanama, acil dışkılama isteği, sık bağırsak hareketleri, intestinal fonksiyon bozukluğu, fekal inkontinans, erüktasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperhidroz, soğuk terleme, eritem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji, eklem şişmesi, fibromiyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu, pollakiüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Yorgunluk, ödem, periferik ödem, göğüste rahatsızlık/ağrı
Yaygın olmayan: Ağrı, letarji

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kan potasyumunda düşme, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Klinik Çalışma Deneyimi
Lubiprostonun kronik idiyopatik konstipasyon, opioide bağlı konstipasyon ve konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromuna yönelik klinik geliştirme çalışmaları sırasında, 1648 hasta lubiproston ile 6 ay ve 710 hasta 1 yıl tedavi edilmiştir (bazı hastalar ortaktır).

Kronik İdiyopatik Konstipasyon
Erişkinlerde doz belirleme, etkililik ve uzun süreli klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar:
Aşağıda açıklanan veriler, 3 veya 4 haftalık, 6 aylık ve 12 aylık tedavi dönemleri boyunca günde iki kez 24 mcg lubiproston verilen kronik idiyopatik konstipasyonlu 1113 hastanın ve kısa süreli maruz kalma (≤4 hafta) sırasında plasebo verilen 316 hastanın verilerini yansıtmaktadır. Plasebo popülasyonunda (N = 316) ortalama yaş 48 (21-81 yaş aralığı) olup, hastaların %87'si kadın, %81'i beyaz ırktan, %10'i Afrika kökenli Amerikalı, %7'si Hispanik, %1'i Asyalı ve %12'si yaşlıdır (≥65 yaş). Günde iki kez 24 mcg lubiproston ile tedavi edilen hastaların (N=1113) ortalama yaşı 50 (aralık 19-86) olup, %87'si kadın; %86'sı beyaz ırktan, %8'si Afrika kökenli Amerikalı, %5'i Hispanik, %1'i Asyalı ve %17'si yaşlıdır (≥65 yaş).
Kronik idiyopatik konstipasyonda bulantı, diyare, baş ağrısı, karın ağrısı, abdominal distansiyon ve flatulans en yaygın görülen advers reaksiyonlardır (>%4).

Tablo 2'de, hastaların en az %1'inde, plaseboya kıyasla daha sık meydana gelen advers reaksiyonlara ilişkin veriler sunulmaktadır.

Tablo 2. Kronik İdiyopatik Konstipasyonlu Erişkinlerle Yapılan Klinik Araştırmalardaki Advers Reaksiyonlar*

Sistem/Advers Reaksiyon	Plasebo n = 316 %	Lubiproston 24 mcg Günde İki Kez n = 1113 %
Bulantı	3	29
Diyare	1	12
Baş ağrısı	5	11
Karın ağrısı	3	8
Abdominal distansiyon	2	6
Flatulans	2	6
Kusma	0	3
Gevşek dışkı	0	3
Ödem	<1	3
Karında rahatsızlık†	1	3
Baş dönmesi	1	3
Göğüste rahatsızlık/ağrı	0	2
Dispne	0	2
Dispepsi	<1	2
Yorgunluk	1	2
Ağız kuruluğu	<1	1

* Lubiproston ile tedavi edilen hastaların en az %1'inde ve plasebo grubuna kıyasla daha fazla bildirilmiştir.
† Bu terim "batında hassasiyet", "batında sertlik", "gastrointestinal rahatsızlık", "mide rahatsızlığı" ve "karın rahatsızlığı" durumlarını kapsamaktadır.

Bulantı: Lubiproston alan hastaların yaklaşık %29'u bulantı yaşamış olup, hastaların %4'ünde şiddetli bulantı görülmüş ve hastaların %9'u bulantı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bulantı oranı, erkek (%8) ve geriatrik (%19) hastalarda daha düşük kaydedilmiştir. Klinik çalışmalarda hiçbir hasta bulantı nedeniyle hastaneye yatırılmamıştır.

Diyare: Lubiproston alan hastaların yaklaşık %12'sinde diyare görülmüş olup, hastaların %2'sinde şiddetli diyare görülmüş ve hastaların %2'si diyare nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Elektrolitler: Klinik çalışmalarda elektrolit dengesizliğine ilişkin ciddi advers reaksiyonlar bildirilmemiş ve lubiproston alan hastalarda serum elektrolit seviyelerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler kaydedilmiştir.

Daha az yaygın advers reaksiyonlar (<%1): Fekal inkontinans, kas krampları, acil dışkılama isteği, sık bağırsak hareketleri, hiperhidroz, faringolaringeal ağrı, intestinal fonksiyon bozukluğu, anksiyete, soğuk terleme, konstipasyon, öksürük, disguzi, erüktasyon, influenza, eklem şişmesi, miyalji, ağrı, senkop, titreme, iştahta azalma.

Opioide Bağlı Konstipasyon

Erişkinlerde etkililik ve uzun süreli klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar: Aşağıda açıklanan veriler, 12 aya kadar günde iki kez 24 mcg lubiproston verilen opioide bağlı konstipasyonlu 860 hastanın ve 12 haftaya kadar günde iki kez plasebo verilen 632 hastanın verilerini yansıtmaktadır. Toplam popülasyonda (n = 1492) ortalama yaş 50 (aralık 20-89) olup, hastaların %63'ü kadın, %83'ü beyaz ırktan, %14'ü Afrikalı kökenli Amerikalı, %1'i Amerikan Kızılderili/Alaska Yerlisi, %1'i Asyalı, %5'i İspanyol kökenli ve %9'u yaşlıdır (≥65 yaş).

Opioide bağlı konstipasyonda bulantı ve diyare en yaygın görülen advers reaksiyonlardır (>%4).

Tablo 3'te, hastaların en az %1'inde ve plaseboya kıyasla daha sık meydana gelen advers reaksiyonlara ilişkin veriler sunulmaktadır.

Tablo 3. Opioide Bağlı Konstipasyonlu Erişkinlerle Yapılan Klinik Araştırmalardaki Advers Reaksiyonlar*

Sistem/Advers Reaksiyon*	**Plasebo** **n = 632** **%**	**Lubiproston 24 mcg günde iki iez** **n = 860** **%**
Bulantı	5	11
Diyare	2	8
Karın ağrısı	1	4
Flatulans	3	4
Abdominal distansiyon	2	3
Kusma	2	3
Baş ağrısı	1	2
Periferik ödem	<1	1
Karında rahatsızlık†	1	1

* Lubiproston ile tedavi edilen hastaların en az %1'inde ve plasebo grubuna kıyasla daha fazla bildirilmiştir.
† Bu terim "batında hassasiyet", "batında sertlik", "gastrointestinal rahatsızlık", "mide rahatsızlığı" ve "karın rahatsızlığı" durumlarını kapsamaktadır.

Bulantı: Lubiproston alan hastaların yaklaşık %11'i bulantı yaşamış olup, hastaların %1'inde şiddetli bulantı görülmüş ve hastaların %2'si bulantı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.
Diyare: Lubiproston alan hastaların yaklaşık %8'si diyare görülmüş olup, hastaların %2'sinde şiddetli diyare görülmüş ve hastaların %1'i diyare nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.
Daha az yaygın advers reaksiyonlar (<%1): fekal inkontinans, kan potasyumunda düşme.

Konstipasyonun Eşlik Ettiği İrritabl Bağırsak Sendromu

Erişkinlerde doz belirleme, etkililik ve uzun süreli klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar: Aşağıda açıklanan veriler, 12 aya kadar günde iki kez 8 mcg lubiproston verilen konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromulu 1011 hastanın ve 16 haftaya kadar günde iki kez plasebo verilen 435 hastanın verilerini yansıtmaktadır. Toplam popülasyonda (n = 1267) ortalama yaş

47 (18-85 yaş aralığı) olup, hastaların %92'si kadın, %78'i beyaz ırktan, %13'ü Afrika kökenli Amerikalı, %9'u Hispanik, %0,4'ü Asyalı ve %8'i yaşlıdır (≥65 yaş).
Konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromunda bulantı, diyare ve karın ağrısı en yaygın advers reaksiyonlardır (>%4).

Tablo 4'te, hastaların en az %1'inde ve plaseboya kıyasla daha sık meydana gelen advers reaksiyonlara ilişkin veriler sunulmaktadır.

Tablo 4. Konstipasyonun Eşlik Ettiği İrritabl Bağırsak Sendromulu Erişkinlerle Yapılan Klinik Araştırmalardaki Advers Reaksiyonlar*

Sistem/Advers Reaksiyon	**Plasebo** **n = 435** **%**	**Lubiproston 8 mcg Günde İki Kez** **n = 1011** **%**
Bulantı	4	8
Diyare	4	7
Karın ağrısı	5	5
Abdominal distansiyon	2	3

* Lubiproston ile tedavi edilen hastaların en az %1'inde ve plasebo grubuna kıyasla daha fazla bildirilmiştir.

Bulantı: Günde iki kez 8 mcg lubiproston alan hastaların yaklaşık %8'i bulantı yaşamış olup, hastaların %1'inde şiddetli bulantı görülmüş ve hastaların %1'i bulantı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Diyare: Günde iki kez 8 mcg lubiproston alan hastaların yaklaşık %7'si diyare yaşamış olup, hastaların <%1'inde şiddetli diyare görülmüş ve hastaların <%1'i diyare nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Daha az yaygın advers reaksiyonlar (<%1): dispepsi, gevşek dışkı, kusma, yorgunluk, ağız kuruluğu, ödem, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, konstipasyon, erüktasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, dispne, eritem, gastrit, kilo artışı, çarpıntı, idrar yolu enfeksiyonu, anoreksi, anksiyete, depresyon, fekal inkontinans, fibromiyalji, katı feçes, letarji, rektal kanama, pollakiüri

Pazarlama Sonrası Deneyim
Pazarlama sonrası deneyimde lubiproston kullanımında aşağıda belirtilen ek advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, bunların sıklığını güvenilir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile bir neden-sonuç ilişkisi kurmak her zaman mümkün değildir.

Kardiyovasküler: Senkop ve/veya hipotansiyon (bkz. Bölüm 4.4), taşikardi

Gastrointestinal: İskemik kolit

Genel: Asteni

Bağışıklık Sistemi: Döküntü, şişme, boğaz tıkanıklığı ve malez gibi hipersensivite reaksiyonları

Kas-iskelet sistemi: Kas krampları veya kas spazmları

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
Klinik geliştirme sırasında lubiproston ile doz aşımına ilişkin altı vaka bildirilmiştir. Bu altı vakadan yalnızca ikisinde advers olay bildirmiş olup, bunlardan birinde 168 ile 192 mcg lubiproston aldıktan sonra kusma, diyare ve mide ağrısı bildirilmiş ve diğerinde 36 mcg lubiproston aldıktan sonra doz aşımı gününde diyare ve eklem zedelenmesi bildirilmiştir. Bir kardiyak repolarizasyon çalışmasında 144 mcg tek bir oral lubiproston dozu (tavsiye edilen en yüksek dozun 6 katı) verilen sağlıklı katılımcıların en az %1'inde meydana gelen advers reaksiyonlar arasında bulantı (%45), diyare (%35), kusma (%27), baş dönmesi (%14), baş ağrısı (%12), karın ağrısı (%8), ateş basması/sıcak basması (%8), öğürme (%8), nefes darlığı (%4), solukluk (%4), mide rahatsızlığı (%4), anoreksi (%2), asteni (%2), göğüs rahatsızlığı (%2), ağız kuruluğu (%2), hiperhidroz (%2) ve senkop (%2) yer almaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Kabızlık için diğer ilaçlar
ATC kodu: A06AX03

Etki Mekanizması

Lubiproston, serumdaki sodyum ve potasyum konsantrasyonlarını değiştirmeden klorürden zengin bağırsak sıvısı salgısını artıran, lokal olarak etkili bir klorür kanalı aktivatörüdür. Lubiproston, insan bağırsağının apikal zarının normal bir bileşeni olan ClC-2'yi protein kinaz A'dan bağımsız bir şekilde spesifik olarak aktive ederek etki eder. Lubiproston, bağırsak sıvısı salgısını artırarak bağırsaktaki hareketliliği arttırır, böylece dışkı geçişini kolaylaştırır ve kronik idiyopatik kabızlık ile ilişkili semptomları hafifletir. İnsan hücre dizilerinde yama klemp hücre çalışmaları, lubiprostonun ve metabolitlerinin faydalı biyolojik aktivitesinin çoğunluğunun sadece gastrointestinal epitelyumun apikal (luminal) kısmında gözlendiğini göstermiştir. Lubiproston, bağırsak epitel hücrelerinde apikal ClC-2 kanallarının aktivasyonu yoluyla, sekretomotor nöron uyarılabilirliğinin baskılanmasından kaynaklanan opiyatların antisekretuar etkisini atlar. Lubiproston tarafından ClC-2'nin aktivasyonunun ayrıca, iskemik domuz bağırsağının *ex vivo* çalışmalarında sıkı bağlantı protein komplekslerinin restorasyonu yoluyla mukozal bariyer fonksiyonunun iyileşmesini uyardığı ve bağırsak geçirgenliğini azalttığı da gösterilmiştir.

Lubiprostonun insandaki farmakolojik etkileri tam olarak değerlendirilmemiş olsa da hayvan çalışmaları, lubiprostonun oral yoldan verilmesinin bağırsak lümenine klorür iyonu taşınmasını ve bağırsaklara sıvı salgılanmasını arttırdığını ve dışkı geçişini iyileştirdiğini göstermiştir

Pediyatrik Çalışma

Lubiproston ile plasebonun karşılaştırıldığı 6 ila 17 yaşındaki 606 hastada yürütülen, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada 6 yaş ve üzerindeki hastalarda pediyatrik fonksiyonel konstipasyon tedavisinde etkililik kanıtlanmamıştır. Çalışma süresi boyunca spontan bağırsak hareketi sıklığına dayalı genel yanıt, primer etkililik son noktası olarak belirlenmiş olup, plaseboya göre tedavi farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedilmiştir. Bu yaş grubunda lubiprostona karşı gelişen advers reaksiyonlar erişkinlerde bildirilenlere benzer olmuştur. Lubiproston ile yaklaşık 9 aylık tedaviden sonra yapılan 36 haftalık uzun dönemli bir güvenlilik uzatma çalışmasında, başlangıç değerleri yüksek (NÜS'ün 2,5 katına eşit veya daha az) olan bir çocukta geri dönüşümlü ALT (NÜS'ün 17 katı), AST (NÜS'ün 13 katı) ve GGT (NÜS'ün 9 katı) yükselmesi ile ilgili tek bir vaka meydana gelmiştir.

Hayvanlardan Elde Edilen Veriler

Gelişimsel toksisite çalışmalarında, gebe sıçanlar ve tavşanlara, vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre tavsiye edilen maksimum insan dozunun (MRHD) yaklaşık 338 katına (sıçanlar) ve yaklaşık 34 katına (tavşanlar) kadar dozlarda organogenez sırasında oral lubiproston verilmiştir. Maksimum hayvan dozları 2000 mcg/kg/gün (sıçanlar) ve 100 mcg/kg/gün (tavşanlar) olarak kaydedilmiştir. Sıçanlarda, 2000 mcg/kg/gün dozda erken rezorpsiyon ve yumuşak doku malformasyonları (*situs inversus,* yarık damak) insidansında artış görülmüş olmakla birlikte, bu etkiler muhtemelen maternal toksisiteye sekonder gerçekleşmiştir. Kobaylara organogenez döneminden sonra, gebeliğin 40 ila 53. günlerinde, günlük 1, 10 ve 25 mcg/kg/gün oral dozlarda (vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre MRHD'nin yaklaşık 0,2, 2 ve 6 katı) lubiproston verildiğinde fetal kayıpta doza bağlı bir artış görülmüş, ancak bu etkiler muhtemelen maternal

toksisiteye sekonder gerçekleşmiştir. Lubiprostonun fetal kayba neden olma potansiyeli gebe Rhesus maymunlarında da incelenmiştir. Maymunlara, gebeliğin 110 ila 130. günlerinde organogenezden sonra günde 10 ve 30 mcg/kg oral dozlarda (vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre MRHD'nin yaklaşık 3 ve 10 katı) lubiproston verilmiştir. Bu tür için geçmiş oranlar dahilinde olan 10 mcg/kg doz grubundan bir maymunda fetal kayıp kaydedilmiştir. Maymunlarda ilaca bağlı yan etki görülmemiştir.

Genç Hayvanlardan Elde Edilen Veriler

Genç sıçanlarda yapılan 13 haftalık bir oral toksisite çalışmasında, 0,5 mg/kg/gün dozda dişi yavrularda toplam kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir azalma, erkek yavrularda ise 0,5 mg/kg dozda tibial diyafizde anlamlı ölçüde daha düşük kortikal kalınlık gözlemlenmiştir. 0,5 mg/kg/gün doz, vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre tavsiye edilen maksimum erişkin dozu olan 48 mcg/gün dozunun yaklaşık 101 katıdır.

Erişkinlerde Kronik İdiyopatik Konstipasyon

Kronik idiyopatik konstipasyonlu hastalarda aynı tasarımla çift kör, plasebo kontrollü çalışma iki yapılmıştır. Kronik idiyopatik konstipasyon, aşağıdaki konstipasyon semptomlarından bir veya daha fazlasının eşlik ettiği, randomizasyondan en az 6 ay önce, haftada ortalama 3'ten az spontan bağırsak hareketi ile birlikte olarak tanımlanmıştır: 1) tüm bağırsak hareketlerinin en az dörtte birinde çok sert dışkı; 2) tüm bağırsak hareketlerinin en az dörtte birini takiben tamamlanmamış boşaltım hissi ve 3) dışkılama süresinin en az dörtte birinde ıkınma.

2 haftalık bir başlangıç/arınma döneminden sonra toplam 479 hasta (ortalama yaş 47 [aralık 20 ila 81]; %89 kadın; %81 beyaz ırktan, %10 Afrika kökenli Amerikalı, %7 İspanyol, %2 Asyalı, %11 en az 65 yaşında) randomize edilmiş ve 4 hafta boyunca günde iki kez lubiproston 24 mcg veya günde iki kez plasebo almıştır. Çalışmaların primer sonlanım noktası spontan bağırsak haereketi sıklığı olarak belirlenmiştir. Çalışmalar, lubiproston ile tedavi edilen hastaların 1. Hafta boyunca spontan bağırsak hareketi sıklığının plasebo hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Her iki çalışmada da tedavinin 2., 3. ve 4. haftalarında 1. haftadakine benzer sonuçlar gözlemlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Erişkin Spontan Bağırsak Hareketi Sıklık Oranları* (Etkililik Çalışmaları)

Çalışma	**Çalışma Kolu**	**Başlangıç** ***Ortalama ± SD Medyan***	**1. Hafta** ***Ortalama ± SD Medyan***	**2. Hafta** ***Ortalama ± SD Medyan***	**3. Hafta** ***Ortalama ± SD Medyan***	**4. Hafta** ***Ortalama ±SD Medyan***	**1. Hafta Başlangıca Göre Değişiklik** ***Ortalama ±SD Medyan***	**4. Hafta Başlangıca Göre Değişiklik** ***Ortalama ± SD Medyan***
Çalışma 1	**Plasebo**	1,6 ± 1,3 1,5	3,5 ± 2,3 3	3,2 ± 2,5 3	2,8 ± 2,2 2	2,9 ± 2,4 2,3	1,9 ± 2,2 1,5	1,3 ± 2,5 1

	Lubiproston 24 mcg Günde İki Kez	1,4 ± 0,8 1,5	5,7 ± 4,4 5	5,1 ± 4,1 4	5,3 ± 4,9 5	5,3 ± 4,7 4	4,3 ± 4,3 3,5	3,9 ± 4,6 3
Çalışma 2	**Plasebo**	1,5 ± 0,8 1,5	4 ± 2,7 3,5	3,6 ± 2,7 3	3,4 ± 2,8 3	3,5 ± 2,9 3	2,5 ± 2,6 1,5	1,9 ± 2,7 1,5
	Lubiproston 24 mcg Günde İki Kez	1,3 ± 0,9 1,5	5,9 ± 4 5	5 ± 4,2 4	5,6 ± 4,6 5	5,4 ± 4,8 4,3	4,6 ± 4,1 3,8	4,1 ± 4,8 3

* Sıklık oranları 7 kez (SBM sayısı)/(ilgili haftada gözlemlenen gün sayısı) olarak hesaplanmıştır.

Her iki çalışmada da lubiproston, plaseboya kıyasla uygulamadan sonraki ilk 24 saat içinde spontan bağırsak hareketi yaşayan hastaların yüzdesinde artış sağlamıştır (sırasıyla Çalışma 1'de %57'ye karşı %37 ve Çalışma 2'de %63'e karşı %32). Benzer şekilde, lubiproston alan hastalarda ilk spontan bağırsak hareketine kadar geçen süre, plasebo alanlara göre daha kısa olmuştur.

Plaseboya kıyasla karın şişkinliği, karın rahatsızlığı, dışkı kıvamı ve ıkınma gibi konstipasyonla ilgili belirti ve semptomlar ve ayrıca konstipasyon şiddeti derecelendirmeleri de lubiproston ile iyileşmiştir. Sonuçların, cinsiyet, ırk ve en az 65 yaşındaki geriyatrik hastalar ile yapılan alt popülasyon analizlerinde tutarlı olduğu görülmüştür.

7 haftalık randomize bir çekilme çalışması sırasında, 4 haftalık bir tedavi döneminde lubiproston alan hastalar daha sonra plasebo veya lubiproston ile tedaviye devam etmek üzere randomize edilmiştir. Plaseboya randomize edilen lubiproston tedavisi alan hastalarda, spontan bağırsak hareketi sıklık oranları 1 hafta içinde başlangıç değerlerine dönmüş ve başlangıca kıyasla kötüleşmeyle sonuçlanmamıştır. Lubiprostona devam eden hastalar, ilave 3 haftalık tedavi boyunca tedaviye yanıtlarını sürdürmüşlerdir.

Kansere Bağlı Olmayan Kronik Ağrısı Olan Erişkinlerde Opioide Bağlı Konstipasyon
Lubiprostonun kanserle ilişkili olmayan kronik ağrıdan dolayı opioid tedavisi alan hastalarda opioide bağlı konstipasyon tedavisindeki etkililiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü üç çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma 1'de ortalama yaş 52 (20 ila 82 arası) olup, hastaların %63'ü kadındır. Çalışma 2'de ortalama yaş 50 (21 ila 77 arası) olup, hastaların %64'ü kadındır. Çalışma 3'de ortalama yaş 50 (21 ila 89 arası) olup, hastaların %60'ı kadındır. Hastalar, taramadan en az 30 gün önce stabil opioid tedavisi almış olup, bu tedavi 12 haftalık tedavi dönemi boyunca devam ettirilmiştir. Başlangıçta, Çalışma 1'de ortalama oral morfin eşdeğer günlük dozları (MEDD'ler), plasebo ile tedavi edilen ve lubiproston ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 99 mg ve 130 mg'dır. Çalışma 2'de plasebo ile ve lubiproston ile tedavi edilen hastalar için başlangıçtaki ortalama MEDD sırasıyla 237 mg ve 265 mg'dır. Çalışma 3'te plasebo ile ve

lubiproston ile tedavi edilen hastalar için başlangıçtaki ortalama MEDD sırasıyla 330 mg ve 373 mg'dır. Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Form (BPI-SF) anketi, ağrı kontrolünü değerlendirmek için hastalara başlangıçta ve tedavi dönemi boyunca aylık olarak uygulanmıştır. Hastaların, başlangıçta, haftada 3'ten az spontan bağırsak hareketi olarak tanımlanan opioid kaynaklı konstipasyon yaşadığı belgelenmiş olup, spontan bağırsak hareketlerinin en az %25'inde aşağıdaki koşullardan bir veya daha fazlası görülmüştür: (1) sert ila çok sert dışkı kıvamı; (2) orta ila çok şiddetli ıkınma; ve/veya (3) tamamlanmamış boşaltım hissi. Tarama döneminin başında ve çalışma boyunca laksatif kullanımı kesilmiştir. İlk dozdan önceki 48 saatlik dönem ve ilk dozdan sonraki en az 72 saat (Çalışma 1) veya 1 hafta (Çalışma 2 ve Çalışma 3) hariç olmak üzere, 3 günlük bir süre içinde bağırsak hareketinin gerçekleşmediği durumlarda kurtarıcı ilaç kullanımına izin verilmiştir. Başlangıçta ortalama haftalık spontan bağırsak hareketi sıklığı, Çalışma 1'de plasebo hastalarında 1,5 ve lubiproston hastalarında 1 olup, hem Çalışma 2 hem de Çalışma 3'te başlangıçta medyan haftalık spontan bağırsak hareketi sıklıkları her iki tedavi grubunda da 1,5 olarak sonuçlanmıştır.

Çalışma 1'de, difenilheptan olmayan (örn. metadon dışında) opioidler (n = 431) alan hastalar, 12 hafta boyunca günde iki kez plasebo (n = 217) veya lubiproston 24 mcg (n = 214) almak üzere randomize edilmiştir. Primer etkililik analizinde, her tedavi kolundaki "genel yanıt verenlerin" oranı karşılaştırılmıştır. Veri elde edilen tüm tedavi haftaları için SBM sıklığının başlangıca göre ≥1 artması ve 12 tedavi haftasından en az 9'u için haftada ≥3 SBM bildirilmiş olması halinde bir hasta "genel yanıt veren" olarak kabul edilmiştir. Çalışma 1'de "genel yanıt veren" olarak değerlendirilen hastaların oranı günde iki kez 24 mcg lubiproston alan grupta %27,1 iken, günde iki kez plasebo alan hastalarda bu oran %18,9 olarak kaydedilmiştir (tedavi farkı = %8,2; p-değeri = 0,03). Cinsiyet ve ırk alt gruplarının incelenmesinde, bu alt gruplar arasında lubiprostona yanıtta herhangi bir farklılık belirlenmemiştir. Yaşlı hasta (≥65 yaş) sayısı, bu popülasyondaki etkilerde gözlemlenen farklılıkların yeterince değerlendirilmesi için çok azdır.

Çalışma 2'de, opioidler (n = 418) alan hastalar, 12 hafta boyunca günde iki kez plasebo (n = 208) veya lubiproston 24 mcg (n = 210) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma 2'de, difenilheptan opioidleri (örn. metadon) alan hastalar çalışma dışı bırakılmamıştır. Primer etkililik sonlanım noktası olarak tanımlanan 8. haftada spontan bağırsak hareketi sıklığında başlangıca göre ortalama değişiklik, lubiproston ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için sırasıyla 3.3'e karşı 2,4 olarak kaydedilmiş olup, tedavi farkı = 0,9; p-değeri = 0,004'tür. Çalışma 1'de önceden belirtildiği gibi "genel yanıt veren" olarak değerlendirilen Çalışma 2'deki hastaların oranı, plasebo alan hastaların %15'ine kıyasla lubiproston alan grupta %24 olarak kaydedilmiştir. Çalışma 2'de difenilheptan opioidleri alan hasta alt grubunda (plasebo ve lubiproston hastaları için sırasıyla 691 [403] mg ve 672 [450] mg başlangıç ortalama [medyan] MEDD'leri), "genel yanıt veren" olarak değerlendirilen hastaların oranı lubiproston alan grupta %20,5 (8/39), plasebo alan hastalarda ise %6,3'tür (2/32). Cinsiyet ve ırk alt gruplarının incelenmesinde, bu alt gruplar arasında lubiprostona yanıtta herhangi bir farklılık

belirlenmemiştir. Yaşlı hasta (≥65 yaş) sayısı, bu popülasyondaki etkilerde gözlemlenen farklılıkların yeterince değerlendirilmesi için çok azdır.

Çalışma 3'te, opioidler (n = 451) alan hastalar, 12 hafta boyunca günde iki kez plasebo (n = 216) veya lubiproston 24 mcg (n = 235) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma 3'te, difenilheptan opioidleri (örn. metadon) alan hastalar çalışma dışı bırakılmamıştır. Primer etkililik sonlanım noktası, 8. haftada başlangıca göre gözlemlenen değişiklik olmuştur. Çalışma, 8. haftada spontan bağırsak hareketi sıklık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (lubiproston ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla 2,7 ve 2,5; tedavi farkı = 0,2; p-değeri = 0,76). Çalışma 1'de önceden belirtildiği gibi "genel yanıt veren" olarak değerlendirilen Çalışma 3'teki hastaların oranı, plasebo alan hastaların %13'üne kıyasla lubiproston alan grupta %15 olarak kaydedilmiştir. Çalışma 3'de difenilheptan opioidleri alan hasta alt grubunda (plasebo ve lubiproston hastaları için sırasıyla 730 [518] mg ve 992 [480] mg başlangıç ortalama [medyan] MEDD'leri), "genel yanıt veren" olarak değerlendirilen hastaların oranı lubiproston alan grupta %2 (1/47), plasebo alan hastalarda ise %12'dir (5/41).

Konstipasyonun Eşlik Ettiği İrritabl Bağırsak Sendromu

Konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromlu erişkin hastalarda benzer tasarımlı çift kör, plasebo kontrollü iki çalışma yapılmıştır. İrritabl bağırsak sendromu, aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının eşlik ettiği, en az 6 ay boyunca yaşanan karın ağrısı veya karında rahatsızlık olarak tanımlanmıştır: 1) dışkılama ile rahatlama; 2) dışkı sıklığında değişime bağlı başlangıç ve 3) dışkı formunda değişikliğe bağlı başlangıç. Hastalar, ayrıca aşağıdakilerin üçünden ikisini yaşamaları halinde, konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromlu hastalar olarak alt gruba alınmıştır: 1) Haftada <3 spontan bağırsak hareketi, 2) >%25 sert dışkı ve 3) >%25'inde ıkınmanın eşlik ettiği SBM'ler.

4 haftalık bir başlangıç/arınma döneminden sonra toplam 1154 hasta (ortalama yaş 47 [aralık 18 ila 85]; %92 kadın; %77 beyaz ırktan, %13 Afrika kökenli Amerikalı, %9 İspanyol, %0,4 Asyalı, %8 en az 65 yaşında) randomize edilmiş ve 12 hafta boyunca günde iki kez lubiproston 8 mcg (16 mcg/gün) veya günde iki kez plasebo almıştır. Primer etkililik sonlanım noktası, hastanın 7 puanlı, dengeli bir ölçeğe ("anlamlı ölçüde daha kötü" ila "anlamlı ölçüde rahatlamış") dayalı genel bir semptom hafiflemesi sorusuna verdiği yanıt üzerinden haftalık olarak değerlendirilmiştir: "Çalışmaya başlamadan önce hissettiklerinizle karşılaştırıldığında, geçen hafta irritabl bağırsak sendromu semptomlarındaki (karın rahatsızlığı/ağrısı, bağırsak alışkanlıkları ve diğer irritabl bağırsak sendromu semptomları) rahatlamanızı nasıl değerlendirirsiniz?"

Primer etkililik analizinde, her koldaki "genel yanıt verenlerin" oranı karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki 3 ayın en az 2'sinde, "aylık yanıt veren" olarak belirlenme kriterlerinin karşılanması halinde, bir hasta "genel yanıt veren" olarak kabul edilmiştir. "Aylık yanıt verenler", ayın en az 2 haftasında "anlamlı ölçüde rahatladığını" veya o ayın 4 haftasının tamamında en azından "orta derecede rahatladığını" bildiren hastalar olarak tanımlanmıştır. Her aylık değerlendirme döneminde, "orta derecede daha kötü" veya "anlamlı ölçüde daha kötü"

bir rahatlama veya kurtarma ilacı kullanımında bir artış bildiren ya da etkililiğin olmaması nedeniyle ilacı bırakan hastalar yanıt vermeyen olarak kabul edilmiştir.

Çalışma 1'de "genel yanıt veren" olarak değerlendirilen hastaların yüzdesi, günde iki kez plasebo alan hastaların %8'ine kıyasla günde iki kez lubiproston 8 mcg alan grupta %14 olarak kaydedilmiştir. Çalışma 2'de plasebo grubundaki hastaların %6'sına kıyasla lubiproston 8 mcg grubundaki hastaların %12'si "genel yanıt verenler" olarak değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da plasebo ve lubiproston grupları arasındaki tedavi farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Erkeklerdeki sonuçlar: Randomize, plasebo kontrollü, çift kör iki çalışmaya 97 (%8) erkek hastanın alınmış olup, bu sayı, konstipasyonun eşlik ettiği irritabl bağırsak sendromlu erkek hastaların lubiprostona kadınlardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için yetersizdir.
Çalışma 1'in ardından yapılan 4 haftalık randomize bir çekilme çalışması sırasında, 12 haftalık bir tedavi döneminde lubiproston alan hastalar, plasebo veya lubiproston ile tedaviye devam etmek üzere tekrar randomize edilmiştir. Çalışma 1 sırasında "genel yanıt verenler" olan ve plaseboya tekrar randomize edilen lubiproston ile tedavi edilen hastalarda, SBM sıklık oranları başlangıca kıyasla kötüleşmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral uygulamayı takiben, plazmadaki lubiproston konsantrasyonları, miktar tayini seviyesinin (10 pg/mL) altındadır. Bu nedenle, eğri altında kalan alan (EAA), maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve yarı ömür ($t_{½}$) gibi standart farmakokinetik parametreler güvenilir bir şekilde hesaplanamaz. Bununla birlikte, M3'ün farmakokinetik parametreleri (lubiprostonun ölçülebilir tek aktif metaboliti) karakterize edilmiştir.

Emilim:
M3, 24 mcg'lik tek bir oral lubiproston dozundan sonra, yaklaşık 1,1 saatte pik plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. C_{maks} 41,5 pg/ml ve ortalama AUC_{0-t} 57,1 pg·sa/ml'dir. M3'ün AUC_{0-t} değeri tek 24 mcg ve 144 mcg (tavsiye edilen maksimum 24 mcg dozun 6 katı) lubiproston dozlarından sonra dozun oransallığını artırır.

Gıda Etkisi
Gıdanın lubiprostonun emilimi, metabolizması ve atılımına olan etkisini değerlendirmek için ^{3}H işaretli 72 mcg'lik tek lubiproston dozu (tavsiye edilen maksimum 24 mcg dozun 3 katı) ile bir çalışma yapılmıştır. Toplam radyoaktivitenin farmakokinetik parametreleri, lubiprostonun yağ oranı yüksek bir yemekle birlikte uygulanması halinde C_{maks} değerinin %55 oranında azaldığını ve $AUC_{0-\infty}$ değerinin değişmediğini göstermiştir. Gıdanın lubiproston farmakokinetiğine olan etkisinin klinik anlamı net değildir. Ancak klinik çalışmaların çoğunda lubiproston gıda ve su ile verilmiştir.

Dağılım:
In vitro protein bağlama çalışmaları, lubiprostonun insan plazma proteinlerine yaklaşık %94 oranında bağlandığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:
Lubiproston, 15 konumunda redüksiyon, α-zincir β-oksidasyonu ve ω-zincir ω-oksidasyonu ile hızlı ve yoğun şekilde metabolize edilir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, sitokrom P450 izoenzimlerinin lubiproston metabolizmasında yer almadığını göstermektedir. Diğer *in vitro* çalışmalar, lubiprostonun bir metaboliti olan M3'ün, 15-karbonil kısmının mikrozomal karbonil redüktaz tarafından bir hidroksi kısmına indirgenmesiyle oluştuğunu göstermektedir. M3, radyoaktif işaretli lubiproston dozunun en fazla %10'unu oluşturur.
Hayvanlarda yapılan çalışmalar, lubiproston metabolizmasının, büyük olasılıkla herhangi bir sistemik absorpsiyon olmaksızın, mide ve jejunumda hızla meydana geldiğini göstermiştir.

Eliminasyon:
Lubiproston plazmada saptanamamıştır; ancak, M3, 0,9 ila 1,4 saat arasında değişen $t_{½}$ değerine sahiptir. 72 mcg ^{3}H işaretli lubiprostonun tek bir oral dozundan sonra, uygulanan toplam radyoaktivitenin %60'ı 24 saat içinde idrarda ve uygulanan toplam radyoaktivitenin %30'u 168 saat içinde dışkıda geri kazanılmıştır. Lubiproston ve M3, insan dışkısında sadece eser miktarlarda tespit edilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Özel Popülasyonlar
Erkek ve Kadın Hastalar
M3'ün farmakokinetiği, erkek ve kadın hastalar arasında benzer bulunmuştur.

Böbrek Yetmezliği Hastaları
34 ila 47 yaşlarında (şiddetli böbrek yetmezliği olan [kreatinin klerensi (CrCl) 20 mL/dk'dan az] ve hemodiyaliz gerektiren 8 hasta ve böbrek fonksiyonu normal olan 8 kontrol hastası [CrCl 80 mL/dk'nın üzerinde]) on altı hasta, bir tek oral 24-mcg lubiproston dozu almıştır. Uygulamanın ardından, lubiproston plazma konsantrasyonları, miktar tayini sınırının (10 pg/mL) altında tespit edilmiştir. M3'ün plazma konsantrasyonları, lubiproston ile önceki klinik deneyimlerden elde edilen maruziyet aralığı içinde olmuştur.

Karaciğer Yetmezliği Hastaları
Yaşları 38 ila 78 arasında olan yirmi beş hasta (9'u şiddetli karaciğer yetmezliği [Child-Pugh Sınıf C], 8'i orta derecede yetmezlik [Child-Pugh Sınıf B] ve 8'i normal karaciğer fonksiyonu olan) 12 mcg veya 24 mcg lubiproston almıştır. Uygulamanın ardından, lubiproston plazma

konsantrasyonları, iki hasta dışında, miktar tayini sınırının (10 pg/mL) altında tespit edilmiştir. Orta ve şiddetli yetmezliği olan kişilerde, aktif lubiproston metaboliti M3'ün C_{maks} ve AUC_{0-t} değerleri, Tablo 6'da gösterildiği gibi artmıştır.

Tablo 6. Karaciğer Fonksiyonu Normal veya Bozulmuş Olan Hastalarda Lubiproston Verilmesinden Sonra M3 Metabolitinin Farmakokinetik Parametreleri

Karaciğer Fonksiyon Durumu	Ortalama (SD) EAA_{0-t} (pg·saat/ml)	Normale Göre % Değişim	Ortalama (SD) C_{maks} (pg/mL)	Normale Göre % Değişim
Normal (n=8)	39,6 (18,7)	Geçerli değil	37,5 (15,9)	Geçerli değil
Child-Pugh Sınıf B (n=8)	119 (104)	+119	70,9 (43,5)	+66
Child-Pugh Sınıf C (n=8)	234 (61,6)	+521	114 (59,4)	+183

Bu sonuçlar, artan M3 maruziyeti ile karaciğer yetmezliğinin şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2).

İlaç Etkileşim Çalışmaları

İn vitro insan mikrozom çalışmalarının sonuçlarına göre, lubiproston ile farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri olasılığı düşüktür. Ayrıca, insan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, lubiprostonun sitokrom P450 izoformları 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 veya 2E1'i inhibe etmediğini ve insan hepatositlerinin primer kültürlerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, sitokrom P450 izoformları 1A2, 2B6, 2C9 ve 3A4'ün lubiproston tarafından indüklenmediğini göstermektedir. Mevcut bilgilere dayanarak, klinik anlamı olan protein bağlanma aracılı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu

Karsinojenez

Lubiproston ile 2 yıllık iki oral (gavaj) karsinojenisite çalışması (biri Crl:B6C3F1 farelerinde ve biri Sprague-Dawley sıçanlarında) yapılmıştır. Farelerde yapılan 2 yıllık karsinojenisite çalışmasında, 25, 75, 200 ve 500 mcg/kg/gün lubiproston dozları (vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre insanlarda tavsiye edilen maksimum dozun sırasıyla 2, 6, 17 ve 42 katı) kullanılmıştır. Sıçanlarda yapılan 2 yıllık karsinojenisite çalışmasında, 20, 100 ve 400 mcg/kg/gün lubiproston dozları (vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre insanlarda tavsiye edilen maksimum dozun sırasıyla 3, 17 ve 68 katı) kullanılmıştır. Fare karsinojenisite çalışmasında, tümör insidansında herhangi bir anlamlı artış olmamıştır. Erkek sıçanlarda 400 mcg/kg/gün dozunda testislerin interstisyel

hücre adenomu insidansında anlamlı bir artış olmuştur. Dişi sıçanlarda, lubiproston ile tedavi, 400 mcg/kg/gün dozunda hepatoselüler adenoma neden olmuştur.

Mutajenez

Lubiprostonun, *in vitro* Ames ters mutasyon testi, *in vitro* fare lenfoma (L5178Y $TK^{+/-}$) ileri mutasyon testi, *in vitro* Çin hamsteri akciğeri (CHL/IU) kromozomal aberasyon testi ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testinde genotoksik olmadığı kaydedilmiştir.

Fertilitede bozulma

1000 mcg/kg/gün'e kadar oral dozlarda lubiproston, erkek ve dişi sıçanların fertilite ve üreme fonksiyonunu etkilememiştir. Bununla birlikte, kontrole kıyasla 1000 mcg/kg/gün dozda sıçanlarda implantasyon bölgelerinin ve canlı embriyoların sayısı anlamlı ölçüde azalmıştır. 1000 mcg/kg/gün grubundaki ölü veya rezorbe embriyo sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 1000 mg/kg/gün doz, vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre tavsiye edilen maksimum insan dozu olan 48 mcg/gün dozunun yaklaşık 169 katıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Jelatin (sığır jelatini)
Sorbitol spesiyel (E420)
Kırmızı demir oksit
Titanyum dioksit
Orta zincirli trigliserid (Myritol 318 pH)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve yüksek sıcaklıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak çocuk emniyetli kapaklı, 30 ml HDPE şişe kullanılmaktadır. Şişeler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 60 kapsül içeren şişede sunulmaktadır.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel : 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/229

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.07.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ