

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXGARD 30/30 mg MR Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir kapsül, 30 mg dekslansoprazol içeren dekslansoprazol enterik kaplı mikrotablet ve 30 mg domperidon'a eşdeğer domperidon %40 Pellet içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum stearil fumarat	1,50 mg
Kroskarmelloz sodyum	0,60 mg
Mannitol (E421)	9,787 mg
Şeker	23,94 mg
Lesitin (soya) (E 322)	0,063 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı mikrotablet & SR pellet kombinasyonu içeren kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli 3 adet enterik kaplı mikrotablet ve sarıdan açık sarıya doğru renkli küreler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DEXGARD,

- Eroziv özofajitin tüm derecelerinin iyileşmesinde,
- Eroziv özofajit iyileşmesinin korunmasında,
- Non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı ile ilişkili yanmaların tedavisinde
- Mide bulantısı ve kusma, epigastrik dolgunluk hissi, üst abdominal rahatsızlık ve mide içeriğinin ağza gelmesi gibi semptomların giderilmesinde endikedir.

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde bir defa 1 adet DEXGARD alınmalıdır.

Eroziv özofajitin tüm derecelerinin iyileşmesinde günde bir defa 2 adet DEXGARD alınmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

DEXGARD, oral yoldan alınmalıdır.

DEXGARD bir bardak su ile yutulmalıdır.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun şiddetine göre doz azaltılmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaş altı hastalarda etkinliği ve güvenirliliği belirlenmemiştir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

DEXGARD,

- Dekslansoprazol, domperidon veya içerdiği diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumunda
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma)
- Karaciğer yetmezliğinde
- İntestinal hemoroid, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite stimülasyonunun zararlı olabileceği durumlarda kullanılmamalıdır.

DEXGARD lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DEXGARD'a semptomatik yanıt gastrik malignansi varlığını engellemektedir.

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

DEXGARD içeriğindeki domperidon doza bağımlı olarak prolaktin düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir.

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

Kendisi veya ailesinde meme kanseri hikâyesi olan kişilerde ve monoaminooksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda DEXGARD, içeriğindeki domperidon nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

DEXGARD'ın 18 yaş altı hastalarda etkinliği ve güvenliği belirlenmediği için kullanılmamalıdır.

Oral ketokonazol, eritromisin veya QTc aralığını uzatan diğer güçlü CYP3A4 inhibitörler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm "4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri")

**Kemik kırığı:**

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla)

şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

#### Hipomagnezemi

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

#### Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara 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.

#### Sodyum uyarısı

Bu beşeri tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg) 'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### Mannitol uyarısı

DEXGARD 9,787 mg mannitol (E421) ihtiva eder. Dozu nedeni ile bir uyarı gerektirmemektedir.

#### Şeker uyarısı

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikozgalaktoz, malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### Dekslansoprazol

DEXGARD gastrik asit sekresyonunun inhibisyonuna neden olur. DEXGARD, absorpsiyon için gastrik asit varlığına bağlı olarak, HIV proteaz inhibitörü atazanavirin sistemik konsantrasyonunu büyük ölçüde azaltır. Atazanavirin terapötik etkisini azalabilir ve HIV direncinin gelişmesi ile sonuçlanabilir. Atazanavir, DEXGARD ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Gastrik pH'nın oral biyoyararlanımın belirlenmesinde önemli olduğu durumda DEXGARD diğer ilaçların emilimini etkileyebilir (örn., ampisilin esterleri, digoksin, demir tuzları, ketokonazol).

Takrolimus ve DEXGARD'ı eş zamanlı alan hastalarda, özellikle orta veya zayıf CYP2C19 metabolizması olan organ nakli hastalarında, takrolimusun kan seviyelerini arttırabilir.

Dekslansoprazol 90 mg ve varfarin 25 mg dozlarının eş zamanlı kullanımı, INR'yi (Uluslararası Normalize Oran'ı) veya varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca eş zamanlı PPI ve varfarin alan hastalarda INR ve protrombin zamanında artışlar bildirilmiştir. INR ve protrombin süresindeki artış anormal kanamalara ve hatta ölüme neden olabilir. Eş zamanlı DEXGARD ve varfarin tedavisi alan hastaların INR ve protrombin zamanındaki artışlar için yakından izlenmesi gerekebilir.

DEXGARD içeriğindeki deklansoprazol kısmen CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. *In vitro* çalışmalarda deklansoprazolün CYP izoformları 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu CYP enzimleri ile metabolize edilen ilaçlarla da klinik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir. Dahası klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında deklansoprazolün diazepam, fenitoin veya teofilinin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir. Teofilin ile yapılan ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında katılımcıların CYP1A2 genotipi belirlenmemiştir.

##### Domperidon

Domperidonun başlıca metabolik yolu CYP3A4'tür. *In vitro* veriler, bu enzimi belirgin olarak inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımı domperidonun plazma seviyesinin artmasına neden olabileceğini desteklemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde oral ketokonazol veya oral eritromisin ile ayrı ayrı yapılan in vivo farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalar, domperidonun CYP3A4 aracılı ilk geçiş metabolizmasının bu ilaçlar tarafından inhibe edildiğini doğrulamıştır.

Domperidon güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (Örn. ketokonazol, ritonavir ve eritromisin), birlikte reçete edilirken bu etkileşim çalışmalarının sonuçları da dikkate alınmalıdır: (Bkz. bölüm 5.2).

Oral ketokonazol ile gerçekleştirilen ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında QT aralığında çok az bir artış (ortalama 10 milisaniyeden az) görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmanın anlamlılığı tam olarak belli olmasa da antifungal tedavi gerekirse alternatif terapötik seçenekler göz önünde bulundurulmalıdır.

Domperidon eşlik eden morbiditesi bulunmayan hastalara tek başına verildiğinde yüksek oral dozlarda bile (günde 160 mg'a kadar) QT süresinde uzamaya neden olmamıştır.

Antikolinergikler domperidonun etkisini azaltmaktadır.

Domperidon ilaçların mideden absorpsiyon hızlarını artırabilir.

Tip Ia ve Tip III antiaritmikler, bazı florokinolonlar ve antipsikotikler (thioridazin, mesoridazin) gibi QTc aralığını uzatan ilaçların domperidon ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

DEXGARD'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bununla birlikte DEXGARD içeriğindeki domperidon ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemekle beraber çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların etkili doğum kontrol yöntemleri uygulamaları tavsiye edilir.

## **Gebelik dönemi**

DEXGARD içeriğinde bulunan domperidon ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma yüksek maternal dozlarda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir. DEXGARD yarar/risk oranına bakılarak sadece anneye sağlayacağı fayda olası zararları karşıladığı durumlarda kullanılmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

DEXGARD içeriğindeki domperidon anne sütü ile atılmaktadır. Önerilen maksimum dozda anne sütüne geçen domperidon miktarının 7 mikrogramdan az olması beklenmekle beraber yeni doğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

DEXGARD içeriğindeki dekslansoprazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, lansoprazol uygulamasını takiben lansoprazol ve metabolitleri sıçanların sütünde gözlenmiştir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve sıçan karsinojenite çalışmalarında lansoprazol tümör oluşturma potansiyeli gösterdiğinden, ilaç alımının anne üzerindeki önemi dikkate alınarak, laktasyon döneminde ya emzirmeye son verilmeli ya da ilaç alımı sonlandırılmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

DEXGARD içeriğindeki dekslansoprazol ile tavşanlarda yürütülen bir üreme çalışmasında, dekslansoprazol dozu 30 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanı temel alındığında, insanlar için önerilen dozun yaklaşık 9 katı) kadar artırılmış ve fetüse zarar verdiğine dair kanıt gözlenmemiştir. Ayrıca, gebe sıçanlara 150 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı temel alındığında, insanlar için önerilen dozun yaklaşık 40 katı) dozuna kadar oral yoldan lansoprazol ve gebe tavşanlara 30 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı temel alındığında, insanlar için önerilen dozun yaklaşık 16 katı) dozuna kadar oral yoldan lansoprazol verilmiş ve fertilitede bozulmalara veya fetüse zarar verdiğine dair kanıt gözlenmemiştir.

Sıçanlarda DEXGARD içeriğindeki domperidon ile yapılan bir çalışmada anne karnındayken alınan yüksek maternal toksik dozun üreme toksisitesine neden olduğu görülmüştür.

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

DEXGARD'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisi bulunmamaktadır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışma verileri

İstenmeyen ilaç reaksiyonları, sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır.

Sıklık kategorileri: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ )

ila <1/100), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Dekslansoprazol

### **Beslenme ve metabolizma hastalıkları**

Yaygın: İştah değişikliği, hiperkalsemi, hipokalemi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın rahatsızlıkları, karın bölgesinde hassasiyet, anormal dışkı, anal rahatsızlık, Barrett özofagusu, bezoar, anormal barsak sesleri, nefes kokusu, mikroskobik kolit, kolonik polip, konstipasyon, ağız kuruluğu, duodenit, dispepsi, disfaji, enterit, geğirme, özofajit, gastrik polip, gastrit, gastroenterit, gastrointestinal bozukluklar, gastrointestinal hipermotilite bozuklukları, gastroözofajiyal reflü hastalığı, gastrointestinal ülser ve perforasyon, kan kusma, hematokezi, hemoroit, gastrik boşalma bozuklukları, irritabl barsak sendromu, muköz dışkı, oral mukozal kabarma, ağrılı dışkılama, proktite, oral parestezi, rektal hemoraji, karın ağrısı, gaz.

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Akne, dermatit, eritem, kaşıntı, raş, deri lezyonları, ürtiker.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi, lenfadenopati

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Biliyer kolik, kolelitiyazis, hepatomegali

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Göz iritasyonu, gözlerde şişkinlik

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Anjina, aritmi, bradikardi, göğüs ağrısı, miyokardiyal enfarktüs, palpasyon, taşikardi.

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Kulak ağrısı, kulak çınlaması, vertigo

### **Endokrin hastalıklar**

Yaygın: Guatr

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Advers ilaç reaksiyonu, asteni, göğüs ağrısı, titreme, anormal hissetme, inflamasyon, mukozal inflamasyon, nodül, ağrı, ateş.



### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hipersensitivite

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Kandida enfeksiyonları, influenza, nazofarenjit, oral herpes, farenjit, sinüzit, viral enfeksiyon, vulvo-vajinal enfeksiyon

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın: Düşme, kırık, eklem burkulması, aşırı doz, prosedürel ağrı, güneş yanığı

### **Laboratuvar bulguları**

Yaygın: ALP artışı, ALT artışı, AST artışı, artmış/azalmış bilirubin, artmış kan kreatinin, artmış kan gastrin seviyesi, artmış kan glukoz seviyesi, artmış kan potasyum seviyesi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, azalmış trombosit sayısı, total protein seviyesinde artış, kilo artışı.

### **İskelet-kas sistemi ve bağ doku hastalıkları**

Yaygın: Artralji, artrit, iskelet-kas ağrıları, miyalji.

Bilinmiyor: Kas spazmları

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Tat değişiklikleri, konvülsiyon, baş dönmesi, baş ağrısı, migren, hafıza bozuklukları, parestezi, psikomotor hiperaktivite, tremor, trigeminal nevralji.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Anormal rüyalar, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, libido değişimleri.

### **Böbrek ve idrar hastalıklar**

Yaygın: Dizüri, acil idrara çıkma ihtiyacı.

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Dismenore, disparoni, menoraji, menstrual bozukluklar

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Aspirasyon, astım, bronşit, öksürük, dispne, hıçkırık, hiperventilasyon, solunum yolu konjesyonu, boğaz ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Derin ven trombozu, sıcak basması, hipertansiyon.

Uzun süreli kontrolsüz çalışmalarda bildirilen ve dekslansoprazol ile ilişkili olduğu düşünölen ilave yan etkiler; anafilaksi, işitsel halüsinasyon, B hücreli lenfoma, santral obezite, akut kolesistit, hemoglobinde azalma, dehidrasyon, diabetes mellitus, disfoni, burun kanaması,

folikülit, gastrointestinal ağrı, gut, herpes zoster, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipotiroidi, nötrofil sayısında artış, MCHC'de azalma, nötropeni, oral yumuşak doku hastalıkları, rektal tenesmus, huzursuz bacak sendromu, somnolans, trombositemi, tonsillittir.

Domperidon

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyoödem, anafaktik şok dahil anafaktik reaksiyonlar, allerjik reaksiyon

### **Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Prolaktin seviyelerinde yükselme

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Çok seyrek: Ajitasyon, sinirlilik

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Ekstrapiramidal advers reaksiyonlar, konvülsiyon, uyku hali, baş ağrısı

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Seyrek: Çok seyrek görülen geçici intestinal krampları dahil olmak üzere gastrointestinal bozukluklar

### **Deri ve cilt altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Ürtiker, prurit, döküntü

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Galaktore, jinekomasti, amenore

### **Kardiyak hastalıkları**

Çok seyrek: Ventriküler aritmiler

Bilinmiyor: QTc uzaması

### **Araştırmalar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dizüri

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

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

Santral sinir sistemi ile ilişkili diğer etkiler (ajitasyon, konvülsiyon ve somnolans) oldukça seyrek ve özellikle bebekler ve çocuklarda rapor edilmiştir.

#### **Pazarlama Sonrası Veriler**

Dekslansoprazol ile pazarlama sonrasında görülen advers reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu advers reaksiyonlar gönüllü olarak bildirildiği ve popülasyon büyüklüğü belirsiz olduğundan bildirilen yan etkilerde sıklıkları ve nedensel ilişkileri belirlemek mümkün değildir.

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Bulanık görme

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Oral ödem

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Yüz ödemi

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik şok (acil müdahale gerektirebilir), Stevens-Johnsons sendromu, toksik epidermal nekroliz (bazıları ölümcül)

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Bilinmiyor: Faringeal ödem, boğazda daralma

#### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Raş, lökositoklastik vaskülit.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Dekslansoprazol

Dekslansoprazol aşırı kullanımı ile ilgili bildirim olmamıştır. Dekslansoprazol 120 mg çoklu doz kullanımı ve deklansoprazol 300 mg tek doz kullanımı ile ölüm veya ciddi yan etki gözlenmemiştir. Dekslansoprazolün hemodiyaliz ile dolaşımdan atılması beklenmemektedir. Aşırı doz durumunda tedaviler semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Domperidon

Semptomlar

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

Tedavi

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Proton pompası inhibitörleri (dekslansoprazol), Antiemetikler ve bulantıya karşı kullanılan ilaçlar (domperidon)

ATC Kodu: A02BC (dekslansoprazol), A03FA03 (domperidon)

Deklansoprazol

Deklansoprazol bir proton pompası inhibitörüdür ve gastrik paryetal hücrelerde (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPaz pompasının spesifik inhibisyonu ile gastrik asit sekresyonunu baskılar. Spesifik olarak proton pompasına etki ederek asit oluşumunun son aşamasını bloke eder.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen çoklu doz çapraz kol çalışmasında 5 gün boyunca günde bir kez 60 mg dekslansoprazol (n=20) veya 30 mg lansoprazol (n=23) uygulamasının 24 saatlik intragastrik pH üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Dekslansoprazol 60 mg ile ortalama intragastrik pH 4,55 ve intragastrik pH'nın >4 olduğu süre (saat) yüzdesi %71 (17 saat) olarak bulunmuş; lansoprazol 30 mg ile ortalama intragastrik pH 4,13, intragastrik pH'nın >4 olduğu süre (saat) yüzdesi %60 (14 saat) olarak bulunmuştur.

Serum gastrin konsantrasyonları yaklaşık 3460 hastada 8 hafta ve 1023 hastada 6-12 aya kadar dekslansoprazol kullanımı sonrasında değerlendirilmiştir. Açlık gastrin konsantrasyonları tedavi öncesindeki değerlere göre artış göstermiştir. Altı aydan daha uzun

süre tedavi gören hastalarda ortalama serum gastrin seviyeleri tedavinin ilk 3 ayında artmış, ve tedavi süresince stabil kalmıştır. Ortalama serum gastrin seviyeleri tedavi kesiminden 1 ay sonra tedaviden önceki değerlerine dönmüştür.

On iki ay boyunca deklansoprazol 30 mg, 60 mg ve 90 mg ile tedavi edilen 653 hastanın gastrik biyopsi örneklerinde enterokromafin benzeri hücre hiperplazisi gözlenmemiştir.

Lansoprazol 150 mg/kg/gün dozu alan ratlarda, enterokromafin hücre benzeri proliferasyonu takiben belirgin hipergastrinemi, gözlenmiştir ve özellikle dişi ratlarda karsinoid tümörler oluşmuştur.

Deklansoprazolün QT/QTc aralığını uzamaya neden olma potansiyeli sağlıklı yetişkin gönüllülerde değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 90 mg veya 300 mg deklansoprazol kardiyak repolarizasyonunu geciktirmemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrolde (moksifloksasin) maksimum ve zaman ortalamalı QT/QTc aralığının istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu gözlenmiştir.

## Domperidon

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

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

## Klinik çalışmalar

### Deklansoprazol

#### Eroziv özofajit iyileşmesi:

İki çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü, randomize, 8 haftalık bir çalışma endoskopik olarak doğrulanmış eroziv özofajiti olan hastalarda yürütülmüştür. Hastalık şiddeti Los Angeles

Derecelendirme Sistemi'ne göre yapılmıştır. Hastalar dekslansoprazol 60 mg/gün, dekslansoprazol 90 mg/gün veya lansoprazol 30 mg/gün almak üzere randomize edilmişlerdir. Yaş aralığı 18-90 olan, %54 erkek olmak üzere toplamda 4092 hasta katılmıştır. Los Angeles Sınıflandırması'na göre hastaların %71'nde hafif dereceli eroziv özofajit (Derece A ve B) ve %29'nda orta şiddetli eroziv özofajit (Derece C ve D) mevcuttur.

4 ve 8 haftalık tedavi sonrasında eroziv özofajit iyileşme oranları<sup>a</sup> tabloda verilmiştir.

Tablo: Eroziv Özofajit İyileşme Oranları<sup>a</sup> : Tüm Derecelerde

Çalışma	Hasta Sayısı	Tedavi Grubu	4 Haftada İyileşme %'si	8 Haftada İyileşme %'si	%95 GA Tedavi Farkı; 8 Hafta
1	657	Dekslansoprazol 60 mg	70	87	(-1.5, 6.1) <sup>d</sup>
	648	Lansoprazol 30 mg	65	85	
2	639	Dekslansoprazol 60 mg	66	85	(2.2, 10.5) <sup>d</sup>
	656	Lansoprazol 30 mg	65	79	

GA: Güven aralığı

<sup>a</sup>Ham verilere göre değerlendirilmiştir, eroziv özofajit iyileşmeleri endoskopik olarak raporlanmayan ve tedaviyi erken sonlandıran hastalar iyileşmiş olarak kabul edilmemiştir.

<sup>b</sup>En az bir başlangıç endoskopisi olan hastalar

<sup>c</sup>Primer etkinlik sonlanım noktası

<sup>d</sup>Lansoprazole non-inferiyorite göstermiş

Dekslansoprazol 90 mg çalışılmış, ancak dekslansoprazol 60 mg etkinliğinin üstünde bir yarar sağlamamıştır.

Eroziv özofajit iyileşmesinin korunması:

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada hastalar eroziv özofajit çalışmasını başarı ile tamamlamışlar ve endoskopik olarak doğrulanmış eroziv özofajit iyileşmesi gözlenmiştir. Eroziv özofajit iyileşmesinin korunması ve semptomların kaybolması 6 aylık periyotta dekslansoprazol 30 mg/gün veya dekslansoprazol 60 mg/gün kullanımının plasebo ile karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Yaşları 18-85 arasında olan, %52'si kadın olmak üzere toplam 445 hasta katılmıştır. Tedavi etkinlikleri karşılaştırmalı bir şekilde tabloda verilmiştir.

Tablo: 6 ayda Eroziv özofajit iyileşmesinin korunma oranı <sup>a</sup>

Hasta Sayısı (N) <sup>b</sup>	Tedavi Grubu (günlük)	İyileşmenin Korunma Oranı (%)
125	Dekslansoprazol 30 mg	66.4 <sup>c</sup>
119	Plasebo	14.3

<sup>a</sup> Ham verilere göre değerlendirilmiştir, relapsları endoskopik olarak raporlanmayan ve tedaviyi erken sonlandıran hastalarda relapsın görüleceği düşünülmüştür.

<sup>b</sup> En az bir başlangıç endoskopisi olan hastalar

<sup>c</sup> Plaseboya karşılık istatistiki olarak anlamlılık

Dekslansoprazol 60 mg çalışılmış ve ancak deklansoprazol 30 mg etkinliğinin üstünde bir yarar sağlamamıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 6 aylık tedavi sonunda deklansoprazol 30 mg ile ortalama daha yüksek 24 saatlik yanma görülmeyen gün sayısı yüzdesi gözlenmiştir.

Non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı semptomları:

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 4 haftalık randomize bir çalışma, semptomatik non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı tanısı alan hastalarda yürütülmüştür. Mide yanması primer semptom olarak tanımlanan ve 6 ay veya daha uzun süredir mide yanması olan ve haftada en az 4 gün boyunca mide yanması olan hastalar randomize edilmiştir ve endoskopi ile doğrulanmış özofajiyal erozyon göstermemişlerdir. Ayrıca, asitle ilişkili semptomları olmayan hastalar bu dahil edilme kriterleri kullanılarak hariç tutulmayabilmiştir. Hastalar deklansoprazol 30 mg/gün, deklansoprazol 60 mg/gün veya plasebo almak üzere gruplandırılmıştır. Yaşları 18-86 arasında olan, %71'i kadın olmak üzere toplam 947 hasta katılmıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 haftalık tedavi sonunda deklansoprazol 30 mg ile ortalama daha yüksek 24 saatlik yanma görülmeyen gün sayısı yüzdesi gözlenmiştir. Tedavi etkinlikleri karşılaştırmalı bir şekilde tabloda verilmiştir.

Tablo: Semptomatik non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı çalışmasının 4 haftalık tedavi periyodu süresince 24 saatlik yanma görülmeyen periyotların medyan yüzdeleri

Hasta Sayısı	Tedavi Grubu (günlük)	24 Saatlik Yanma Görülmeyen Periyot (%)
312	Dekslansoprazol 30 mg	54.9 <sup>a</sup>
310	Plasebo	18.5

<sup>a</sup>Plaseboya karşılık istatistiki olarak anlamlılık

Plasebo ile karşılaştırıldığında, dekslansoprazol 30 mg ile ortalama daha yüksek 24 saatlik yanma görülmeyen gün sayısı yüzdesi gözlenmiştir; tedavinin ilk üç gününde başlamış ve tedavi süresince devam etmiştir (3. günde hasta yüzdesi: dekslansoprazol için %38, plasebo için %15; 28. Günde hasta yüzdesi: dekslansoprazol için %63, plasebo için %40).

### Domperidon

Kronik dispepsisi olan ve klinik ve radyolojik olarak gecikmiş mide tanısı konulan 40 hastada yürütülen çift kör plasebo kontrollü çalışmada yemeklerden önce günde üç defa oral yoldan 10 mg domperidon uygulamasının semptomları önemli derecede iyileştirdiğini ve çok az yan etkiye (sadece bir hastada görülmüştür) neden olduğu belirlenmiştir.

Kronik postprandial dispepsi tedavisinde domperidonun etkinliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmaya kronik postprandial dispepsi olan 32 hasta katılmış ve hastalara yemeklerden önce günde üç defa 10 mg domperidon uygulanmasının %71 oranında (plasebo grubunda bu oran %13 olarak bulunmuştur) iyileşme (mükemmel veya iyi derecede) sağladığı belirlenmiştir.

Kronik postprandial gastrointestinal distres tedavisinde domperidonun etkinliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmaya katılan 41 hastaya yemeklerden önce günde üç defa domperidon verilmesinin gastroözofajiyal reflü belirtilerinin yanı sıra acı regürjitasyon hariç tüm belirtilerde iyileşme sağladığı, plasebo grubunda ise iyileşme olmadığı görülmüştür.

Diyabetik, idiyopatik veya ameliyat sonrası gastroparezide domperidonun etkinliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü üç ve açık etiketli üç çalışmada günde 4 defa 10-20mg domperidon uygulamasının semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Diyabetik gastroparezili 28 çocukta yürütülen randomize çift kör çalışmada günde üç defa 0,9 mg/kg domperidon uygulanmıştır ve domperidon dispepsi ve gastroparezi semptomlarını iyileştirmede sisapriden üstün bulunmuştur.

Diyabetik gastropatide domperidonun etkinliğinin araştırıldığı üç çalışmada günde üç veya dört defa 20 mg domperidon uygulanmasının semptomları iyileştirdiği belirlenmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

#### Dekslansoprazol

Sağlıklı olgularda ve semptomatik GERD hastalarında dekslansoprazol 30 mg ve 60 mg oral alımını takiben, ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır.



Sağlıklı gönüllülerde besinlerin dekslansoprazol farmakokinetiğine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, açlık durumu ile karşılaştırıldığında, dekslansoprazol tok karnına verildiğinde  $C_{maks}$  değeri %12'den %55'e, EAA değeri %9'dan %37'ye artmış ve  $t_{maks}$  değişken değerler göstermiştir. DEXGARD, aç veya tok karnına alınabileceği gibi, yemek sonrası semptomların iyileşmediği bazı hastalara yemekten önce verilmesi faydalı olabilir.

#### Domperidon

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

#### Dağılım:

##### Dekslansoprazol

Sağlıklı gönüllülerde dekslansoprazol plazma protein bağlanma oranı %96,1-%98,8'dir ve 0,01-20 mcg/mL konsantrasyonundan farklıdır. Semptomatik GERD hastalarında çoklu doz uygulamasını takiben dağılım hacmi 40,3 L'dir.

#### Domperidon

Oral domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını indüklemeyiz; ilk uygulamadan sonra elde edilen doruk plazma düzeyi olan 18ng/ml ile iki hafta boyunca günde 30 mg uygulanmasıyla dozlamadan 90 dakika sonra elde edilen 21 ng/ml'lik doruk plazma seviyesinin neredeyse aynı olduğu saptanmıştır. Domperidon, %91 – 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hayvanlar üzerinde radyo-işaretle ilaçlarla yapılan dağılım çalışmaları dokulara büyük oranda dağıldığını fakat beyindeki konsantrasyonun düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda az miktarda ilacın plasentaya geçtiği gözlenmiştir.

#### Biyotransformasyon:

##### Dekslansoprazol

Dekslansoprazol yaygın olarak karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ve ardından inaktif metabolitleri olan sülfat, glukoronid ve glutatyon konjugatlarına dönüşmesi ile metabolize

olur. Oksidatif metabolitleri sitokrom P450 enzim sistemi ile oluşur; başlıca CYP2C19 ile hidroksilasyona uğrar ve CYP3A4 ile sülfona okside olur.

#### Domperidon

Domperidon karaciğerde, hidroksilleme ve N-dealkilasyon ile hızla ve büyük oranda metabolize olur. Tanı amaçlı inhibitörlerle gerçekleştirilen *in vitro* metabolizma deneyleri, CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonundan sorumlu olan başlıca sitokrom P-450 formu olduğunu ve domperidonun aromatik hidroksilasyonda CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in rol oynadığını ortaya koymuştur.

#### Eliminasyon:

##### Dekslansoprazol

Dekslansoprazol alımını takiben idrarda değişime uğramamış deklansoprazol saptanmamıştır. 6 sağlıklı erkek gönüllüye <sup>14</sup>C-deklansoprazol uygulanmasını takiben yaklaşık %50,7'sinin idrarla atıldığı ve %47,6'sının dışkı ile atıldığı belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde 5 günlük 30 mg/gün ve 60 mg/gün uygulamasını takiben klerens sırasıyla 11,4-11,6 L/sa olarak bulunmuştur.

##### Domperidon

Oral dozun %31'i idrarla, %66'sı da dışkıyla atılmaktadır. Değişmeden vücuttan atılan ilaç oranı düşüktür (dışkı atılımının %10'u ve idrar atılımının yaklaşık %1'i). Sağlıklı bireylerde oral yoldan tek doz alındığında plazma yarılanma ömrü 7-9 saattir, ancak ciddi böbrek yetmezliğinde bu süre uzar.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

##### Dekslansoprazol

Sağlıklı olgularda ve semptomatik GERD hastalarında deklansoprazol 30 mg ve 60 mg oral alımını takiben, ortalama C<sub>maks</sub> ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır.

##### Domperidon

Domperidon doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Dekslansoprazol

#### Yaşlılarda:

Genç olgularla karşılaştırıldığında, yaşlılarda deklansoprazol eliminasyon yarı ömrü anlamlı derecede artmıştır; fakat bu fark klinik açıdan ilişkili bulunmamıştır. Genç bireylerle

karşılaştırıldığında, yaşlı bireylerde sistemik maruziyetin (EAA) daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Böbrek yetmezliği olanlarda:

Dekslansoprazol daha çok karaciğerde inaktif metabolitlerine metabolize olur ve oral alımı takiben ana ilaç idrarda kalmamıştır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda deklansoprazolün farmakokinetiğinin değişmesi beklenmemektedir. Böbrek yetmezliği olan olgularda çalışma yürütülmemiştir. Bununla birlikte, lansoprazol farmakokinetiği hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmış ve sonuçlar doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermiştir.

#### Karaciğer yetmezliği olanlarda:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan 12 hasta ile yürütülen çalışmada, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, deklansoprazol 60 mg tek doz uygulaması sonrası bağlı ve bağlı olmayan deklansoprazol plazma maruziyeti 2 kat daha fazla bulunmuştur. Maruziyetteki farklılık bu iki grup arasındaki proteinlere bağlanma farkından kaynaklanmamaktadır. Deklansoprazol alması gereken hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class A) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class B) olan hastalarda 30 mg deklansoprazol düşünülmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class C) olan hastalarda çalışma yürütülmemiştir.

#### Cinsiyet:

Deklansoprazol 60 mg tek doz alan sağlıklı 12 erkek ve 12 kadın gönüllüde farmakokinetik parametreleri değerlendirilmiş ve kadınlarda sistemik maruziyetin (EAA) daha fazla olduğu gözlenmiştir. Cinsiyete göre doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Domperidon

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik veriler**

#### Deklansoprazol

Deklansoprazol karsinogenik potansiyeli lansoprazol çalışmalarında değerlendirilmiştir. Yirmi dört aylık iki karsinogenite çalışmasında Sprague-Dawley sıçanlarına 5-150 mg/kg/gün dozlarında oral yoldan lansoprazol verilmiştir (50 kg ortalama kiloya göre vücut yüzey alanı temel alındığında insanlar için önerilen dozun 1-40 katı).

Erkek ve dişi sıçanlarda lansoprazol ile doz ilişkili enterokromafin benzeri hücre hiperplazisi ve enterokromafin benzeri hücre karsinoidi gözlenmiştir.

Sıçanlarda lansoprazol ile ayrıca gastrik epitelde intestinal metaplazi insidansında artış gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda lansoprazol ile ilişkili testiküler interstisiyal hücre adenomlarında artış gözlenmiştir. Testiküler interstisiyal hücre adenomu ayrıca 1 yıllık 50 mg/kg/gün lansoprazol toksisite çalışmasında 30 sıçan arasında 1 sıçanda görülmüştür.

Yirmi dört aylık karsinojenite çalışmasında, CD-1 farelere lansoprazol 15 mg-600 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı dikkate alındığında, insanlar için önerilen dozun 2-80 katıdır) dozu verilmiştir. Lansoprazol ile doz ilişkili gastrik enterokromafin benzeri hücre hiperplazisi gözlenmiştir. Ayrıca karaciğer tümör insidansında artış gözlenmiştir.

Yirmi altı haftalık p53 (+/-) transgenik farelerde lansoprazol karsinojenite çalışmaları pozitif değildir.

Ames test, eks vivo sıçan hepatositi programlanmamış DNA sentez testi, in vivo mikronükleus testi ve sıçan kemik iliği hücresi kromozom aberasyon testi lansoprazol sonuçları negatif çıkmıştır. İn vitro insan lenfosit kromozomal aberasyon testi lansoprazol sonuçları pozitif çıkmıştır.

Çin hamster akciğer hücreleri kullanılarak yapılan Ames testi ve in vitro kromozom aberasyon testlerinde dekslansoprazol pozitif sonuç vermiştir. İn vivo fare mikronükleus testinde ise negatif sonuç gözlenmiştir.

Deksansoprazolün fertilité ve üreme potansiyeline etkisi lansoprazol çalışmaları kullanılarak değerlendirilmiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda lansoprazol 150 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı temel alındığında insanlar için önerilen dozun 40 katı) dozunun fertilité ve üreme performansı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

### Domperidon

İN vitro ve in vivo ortamda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, domperidonun insanlardaki QT süresini uzatma riskinin orta düzeyde olduğunu göstermiştir. HERG ile transfekte edilen izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* deneylerde oranlar, maksimum günlük doz olan 20 mg'nin (q. i. d.) uygulanmasından sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarına kıyasla iyon kanallarından akımı inhibe eden IC50 değerlerine bağlı olarak yaklaşık 10 olmuştur. Ancak izole kardiyak dokularda gerçekleştirilen *in vitro* deneyler ve *in vivo* modellerin (torsades de pointes'e karşı duyarlı hale getirilen köpek, kobay, tavşanlar) güvenlik payı maksimum günlük dozda (20 mg q. i. d.) insanlardaki serbest plazma

konsantrasyonlarının 50 katından fazla olmuştur. Metabolizmanın CYP3A4 yoluyla inhibisyonu durumunda domperidonun serbest plazma konsantrasyonları 10 katına kadar çıkabilmektedir.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Krospovidon

Magnezyum Oksit(Ağır)

Ac-di-sol (Kroskarmelloz sodyum)

Metolose 4000 SR

Sodyum Stearil Fumarat

PVPK-30 (polivinil pirolidon)

Mannitol (E421)

Şeker

Nişasta

Sarı Demir Oksit (E172ii)

Etil Selüloz

HPMC E15 (Hidroksipropil metilselüloz)

Hipromelloz Ftalat (HP55S)

Trietil Sitrat

Talk

Renkli kaplama Maddeleri:

Opadry II 85G18490 White [ Polivinil alkol, titanyum dioksit(E171) , talk, lesitin(soya) (E322), makrogol]

### **6.2. Geçimsizlikler**

Veri mevcut değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

30 ve 60 Kapsül içeren, PVC/PVDC/ALÜMİNYUM FOLYO malzemesiyle ambalajlanmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm

No:2/13 Zeytinburnu/İSTANBUL

Telefon: 0 212 482 58 91

Faks: 0 212 482 58 91

e-mail: [info@nuvomedilac.com.tr](mailto:info@nuvomedilac.com.tr)

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

244/1

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

İlk ruhsat tarihi : 31.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**