

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELOX 30 mg SR pellet içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kapsül 30 mg domperidona eşdeğer, domperidon pellet içerir.

Yardımcı maddeler:

Şeker	31,92 mg
Mannitol (E 421)	13,05 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR pellet içeren kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde sarıdan açık sarıya doğru renkli küreler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DELOX SR aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Epigastrik bölgede dolgunluk, erken doyumluk hissi, abdominal şişkinlik, üst abdominal bölgede ağrı, geğirme, gaz şişkinliği, flatulans, bulantı-kusma, mide yanması (mide içeriğinin ağza geri gelmesi ile birlikte ya da tek başına) gibi mide boşalmasında gecikme, gastroözofajiyal reflü ve özofajit bulgularıyla birlikte bulunan dispeptik semptom kompleksi.
- Fonksiyonel, organik, enfeksiyöz, diyetten ya da radyoterapi ve ilaç tedavilerinden ileri gelen bulantı ve kusmalar.
- Parkinson hastalığında da kullanılan dopamin agonistlerinden (L-dopa ve bromokriptin gibi) ileri gelen bulantı ve kusmalar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve adolesanlar (12 yaşından büyük, 35 kg veya üzeri):

Önerilen doz günde bir defa 1 DELOX SR kapsüldür.

Tedavi süresine semptomların durumuna göre, tedavi eden doktor karar verecektir.

Uygulama şekli:

DELOX SR'ın oral yolla yemeklerden önce alınması önerilmektedir. Yemeklerden sonra alındığında, ilacın emilimi bir miktar gecikmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği durumlarında dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve 35 kg'ın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

DELOX SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Domperidon veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma).
- Oral ketokonazol, eritromisin ya da QTc aralığını uzatan flukonazol, vorikonazol, klaritromisin, amiodaron ve telitromisin gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

DELOX SR gastrointestinal kanama, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite artışının tehlikeli olabileceği durumlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antasit ve antisekretuar ilaçlar DELOX SR ile birlikte kullanıldığında, yemeklerden önce değil sonra alınmalıdır; bu ilaçlar DELOX SR ile aynı anda alınmamalıdır.

Laktasyon sırasında kullanım:

Önerilen en yüksek doz rejiminde anne sütüne geçen domperidonun toplam miktarının günde 7 µg'dan az olduğu sanılmaktadır. Bu miktarın yenidoğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle DELOX SR almakta olan annelerin çocuklarını emzirmesi önerilmemektedir.

Bebeklerde kullanımı:

Nörolojik yan etkiler nadirdir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Yaşamın ilk aylarında metabolik fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri henüz tam gelişmediği için küçük çocuklarda nörolojik yan etki riski daha yüksektir. Bu nedenle yeni doğanlar, bebekler, yeni yürümeye başlayanlar ve küçük çocuklarda dozun uygun şekilde belirlenmesi ve sıkı takip edilmesi önerilmektedir. Doz aşımı çocuklarda nörolojik yan etkilere neden olabilir, ancak diğer nedenler de göz önüne alınmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:

Domperidon büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalarda DELOX SR kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı:

Ciddi böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin değeri > 6 mg/100 ml, > 0.6 m mol/l) hastalarda, domperidonun eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saatten 20.8 saate uzar, ancak plazma düzeyleri sağlıklı bireylerde olduğundan düşüktür. İlacın çok küçük bir bölümü değişmeden idrar ile atıldığından ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda tek bir uygulamanın dozunun değiştirilmesi gerekli değildir. Ancak tekrarlı uygulamalarda, böbrek yetmezliğinin ciddiyetine bağlı olarak, doz azaltılması gerekebilir. Bu durumda doz günde 10 mg yada 20 mg doza indirilmelidir. Genel olarak uzun süreli tedavilerde hasta düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DELOX SR 13,05 mg mannitol (E 421) içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte uygulandığında antikolinerjik ilaçlar, DELOX SR'ın anti-dispeptik etkisini antagonize edebilir.

Antasit ve antisekretuar ilaçlar oral biyoyararlanımı azalttığından, DELOX SR ile aynı anda alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Domperidonun ana metabolik yolu CYP3A4'tür. *In vitro* ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, bu enzimi önemli ölçüde inhibe eden ilaçların eşzamanlı kullanımının domperidon

plazma düzeylerinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitör örnekleri arasında:

- Flukonazol*, itraconazol, ketokonazol* ve vorikonazol* gibi azol antifungaller.
- Klaritromisin* ve eritromisin* gibi makrolid antibiyotikler.
- Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ve sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri.
- Diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum antagonistleri
- Amiodaron*
- Aprepitant
- Nefazodon
- Telitromisin* yer almaktadır.

(*QTc aralığını da uzatır. Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Sağlıklı kişilerde oral ketokonazol veya oral eritromisinle ayrı ayrı yapılan farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim çalışmaları bu ilaçların, domperidonun CYP3A4 aracılığı ile ilk geçiş metabolizmasında belirgin bir inhibisyon oluşturduğunu doğrulamıştır.

Günde dört kez normal salımlı domperidon 10 mg ve günde iki kez ketokonazol 200 mg kombinasyonu ve farklı zaman noktalarında 1.2-17.5 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9.8 milisaniye uzadığı görülmüştür. Günde dört kez domperidon 10 mg ve günde üç kez eritromisin 500 mg kombinasyonu ise, farklı zaman noktalarında 1.6-14.3 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9.9 milisaniye uzadığı görülmüştür. Domperidonun kararlı durum C_{maks} ve EAA değerleri bu etkileşim çalışmalarında yaklaşık üç kat artmıştır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Domperidonun artan plazma konsantrasyonlarının QTc üzerinde gözlenen etkiye ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmalarda günde dört kez normal salımlı domperidon 10 mg monoterapisi QTc'de ortalama 1.6 milisaniye (ketokonazol çalışması) ve 2.5 milisaniye'lik (eritromisin çalışması) bir artışla sonuçlanmıştır. Bu arada ketokonazol monoterapisi (günde iki kez 200 mg) ve eritromisin monoterapisi (günde üç kez 500 mg) ise gözlem döneminde QTc'de sırasıyla ortalama 3.8 ve 4.9 milisaniye artışla sonuçlanmıştır.

Sağlıklı kişilerde yürütülen başka bir çok dozlu çalışmada, günde dört kez normal salımlı domperidon 40 mg monoterapisiyle, kararlı durumda QTc'de önemli bir artış kaydedilmemiştir (toplam 160 mg'lık günlük doz, maksimum günlük dozun iki katıdır). Bu

çalışmalardaki domperidon plazma konsantrasyonları, etkileşim çalışmalarının kombinasyon kollarındaki plazma domperidon konsantrasyonlarıyla en azından benzer düzeydedir.

Teorik olarak DELOX SR gastro-kinetik etkileri nedeniyle, birlikte oral yolla uygulanan ilaçların, özellikle kontrollü salınan ya da enterik kaplı formüllerin emilimini etkileyebilir. Ancak digoksin ya da parasetamol uygulanan ve sabit kan düzeylerine erişilmiş bireylerde, birlikte domperidon kullanımı, bu ilaçların kan düzeylerini etkilemez.

DELOX SR ayrıca;

- nöroleptiklerin etkilerini arttırmaz,
- dopamin agonistlerinin (bromokriptin, L-dopa) merkezi etkilerini inhibe etmeden, sindirim bozuklukları, bulantı, kusma gibi istenmeyen periferik etkilerini baskılar.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

DELOX SR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Domperidon ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlarda pazarlama sonrası domperidon kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur. İnsanlar açısından potansiyel riski bilinmemektedir. Bu nedenle DELOX SR gebelik sırasında ancak beklenen terapötik yararın doğrulanabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanlarda ilaç anne sütüne geçmektedir (çoğunluğu metabolitler şeklinde: 2.5 mg/kg oral yolla ve intravenöz uygulandığında elde edilen en yüksek konsantrasyonlar sırasıyla, 40 ng/ml ve 800 ng/ml).

Emziren kadınlarda domperidonun anne sütündeki konsantrasyonu plazma konsantrasyonlarının %10–50'sine karşılık gelmekte ve 10 ng/ml'yi geçmesi beklenmemektedir. Önerilen en yüksek doz rejiminde anne sütüne geçen domperidonun

toplam miktarının günde 7 µg'dan az olması beklenmektedir. Bu konsantrasyonun yeni doğana zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yüzden, DELOX SR kullanan annelerin emzirmeleri önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Sıçanlarla yapılan bir çalışma, anne tarafından alınan yüksek toksik dozda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DELOX SR'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ya hiç yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonu sıklıkları aşağıdaki kriterlere göre derecelendirilmektedir:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar, anjiyonörotik ödem, alerjik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Prolaktin seviyelerinde artış

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Ajitasyon, sinirlilik hali

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Ekstrapiramidal yan etkiler, konvülsiyon, somnolans, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Gastrointestinal bozukluklar, çok seyrek görülen geçici bağırsak krampları dahil

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı, deri döküntüsü

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Galaktore, jinekomasti, amenore

Araştırmalar

Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Hipofiz kan beyin bariyerinin dışında olduğundan, domperidon prolaktin düzeylerinde artışa neden olabilir. Nadir olgularda bu hiperprolaktinemi galaktore, jinekomasti ve amenore gibi nöro-endokrinolojik yan etkilere neden olabilir.

Ekstrapiramidal olaylar yenidoğanlar ve bebeklerde çok nadir, erişkinlerde olağan dışıdır. Tedavi kesilince bu yan etkiler kendiliğinden ve tamamen düzelir.

Diğer merkezi sinir sistemine bağılı konvülsiyon, ajitasyon ve somnolans çok seyrek olarak genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Doz aşımı genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları olarak ajitasyon, değışen bilinç, konvülsiyon, dezoryantasyon, somnolans ve ekstrapiramidal reaksiyonlar görülebilir.

Tedavi:

Domperidonun spesifik antidotu yoktur, ancak doz aşımı durumunda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması yararlı olabilir. Hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması ve destekleyici tedavi önerilmektedir. Antikolinergikler veya anti-parkinson ilaçlar ekstrapiramidal reaksiyonların kontrol edilmesinde yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Propulsifler

ATC kodu: A03FA03

Domperidon, anti-emetik özelliklere sahip bir dopamin antagonistidir. Kan beyin engelini kolaylıkla geçemez.

Domperidon kullananlarda, özellikle erişkinlerde, ekstrapiramidal yan etkiler çok nadir görülür, fakat domperidon hipofiz bezinden prolaktin salımını artırır. Anti-emetik etkisi, periferdeki (gastrokinetik) etkilerine ve kan-beyin engelinin dışında, area postrema'da yer alan kemoreseptör triger zondaki dopamin reseptörlerini antagonize etmesine bağılıdır. Hayvan çalışmaları, beyin dokusunda elde edilen düşük konsantrasyonlar ile birlikte, domperidonun özellikle periferdeki dopamin reseptörleri üzerine periferik etkili olduğunu göstermektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmalar oral domperidonun alt özofagus basıncını yükselterek antroduodenal motiliteyi iyileştirdiğini ve gastrik boşaltımı hızlandığını göstermiştir. Mide sekresyonlarına etkisi yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Domperidon polimorfizm göstermektedir.

Emilim:

DELOX 30 mg SR kapsül, aç karına oral yolla alındığında 1.47 (± 1.44) saatte plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşmış; EAA_{0-t} , $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla 65.71 (± 28.54) ve 78.97 (± 32.18) ng.sa/mL olarak hesaplanmıştır. Oral yolla alınan domperidonun mutlak biyoyararlanımının düşük olması, bağırsak duvarı ve karaciğerdeki yoğun ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır. Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanımı artmakla birlikte, gastrointestinal yakınmaları olanlar, domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Mide asidinin azalması domperidonun emilimini bozar. Önceden alınan simetidin ya da bikarbonat oral biyoyararlanımı azaltır. Yemeklerden sonra oral yolla alındığında, doruk plazma seviyesine ulaşma süresi hafifçe uzar ve eğri altında kalan alan (EAA) hafifçe artar.

Dağılım:

Oral yolla alınan domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını arttırmaz. DELOX 30 mg SR kapsül aç karına oral yolla alındığında, maksimum plazma konsantrasyonu 12.22 (± 6.79) ng/mL'dir. Domperidon %91-93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Radyoaktif işaretli ilaç ile hayvanlarla yapılan çalışmalarda, dokulara büyük oranda dağıldığı, ancak beyin dokusunda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda, plasentaya az miktarda geçer.

Biyotransformasyon:

Domperidon karaciğerde hidroksilasyon ve N-dealkilasyon ile hızla ve büyük oranda metabolize olur. Diyagnostik inhibitörlerle yapılan in vitro metabolizma testleri CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonunda yer alan en önemli P-450 sitokrom formu olduğunu, ayrıca CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in de domperidonun aromatik hidroksilasyonunda yer aldığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Oral yolla alındığında idrar ile %31, feçes ile %66 oranında atılır. Değişmeden atılan ilaç oranı küçüktür (feçes ile atılanın %10'u, idrar ile atılanın yaklaşık %1'i). Sağlıklı bireylerde oral yolla tek doz alındığında, plazma yarılanma ömrü 13.77 (± 7.94) saattir; ancak ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda bu süre uzar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Domperidon karaciğerde yüksek oranda metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalarda DELOX SR kullanırken dikkatli olunmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Anne tarafından alınan yüksek toksik dozda (insanlar için önerilen dozun 40 katından fazla), sıçanlarda teratojenik etkiler görülmüştür. Farelerde ve tavşanlarda hiçbir teratojenite gözlenmemiştir.

In vitro ve *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar yüksek konsantrasyonlarda domperidonun QTc aralığını uzatabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Pellet İçeriği olarak;

Mannitol (E421)

Şeker

Starch (Nişasta)

PVPK

Sarı Demir Oksit (E 172)

Etil Selüloz

Kapsül İçeriği olarak;

Indigotine FD&C Blue 2 (E 132)

Erythrosin FD&C Red 3 (E 127)

Jelatin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarıyoruz.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

30 kapsül, PVC/PVDC-Alüminyum folyo ambalajda, kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/2

Güngören/İSTANBUL

Tel : 0 212 481 20 95

Faks : 0 212 481 20 95

E-mail : info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

245/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 02.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ