

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUOLANS 15/30 mg SR kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

15 mg lansoprazole eşdeğer lansoprazol %8.5 pellet

30 mg domperidona eşdeğer domperidon % 40 pellet

Yardımcı maddeler:

Şeker 64,298 mg

Sukroz 62,07 mg

Disodyum hidrojen fosfat 0,952 mg

Mannitol (E421) 26,586 mg

Metil paraben sodyum 0,0176 mg

Propil paraben sodyum 0,003 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUOLANS, gastroözofageal reflü ve özofajitle birlikte bulunan dispeptik semptom kompleksi tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde Kullanımı:

Gastro Özofageal Reflü Hastalığı (GÖRH):

Gastro özofageal reflü hastalığında önerilen doz günde 15/30 mg DUOLANS 'dır. Ortalama tedavi süresi 4-8 haftadır.

Erozif özofajit:

Erozif özofajitte önerilen doz günde tek doz 15/30 mg DUOLANS'dır. Ortalama tedavi süresi 4-8 haftadır. 8 haftalık tedaviye yanıt vermeyen reflü özofajitli hastalarda 8 haftalık ek bir tedavi uygulanabilir.

Gereken durumlarda doz 30/30 mg DUOLANS'a yükseltilebilir.

12- 17 yaş arası pediyatrik hastalarda kullanımı

Semptomatik gastro özofageal reflü hastalığının kısa süreli tedavisi

12- 17 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen doz, günde bir defa 15/30 mg DUOLANS 'dır. Tedavi süresi 8 haftadır.

Erozif özofajitin kısa süreli tedavisi

12-17 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen doz, günde bir defa 15/30 mg DUOLANS 'dır. Tedavi süresi 8 haftadır.

Uygulama şekli:

DUOLANS ağızdan kullanım içindir.

DUOLANS kapsüller bir bardak su ile birlikte kahvaltıdan önce alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda lansoprazolün dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Domperidon böbreklerden çok az miktarda değişmemiş ilaç olarak atıldığı için böbrek yetmezliği bulunan hastalarda DUOLANS'ın tek kullanımlık dozun ayarlanması muhtemelen gerekmez. Ancak tekrar kullanımda doz sıklığı bozukluğun şiddetine göre günde bir ya da iki defaya düşürülmeli ve doz azaltılmalıdır.

DUOLANS 'ın içeriğinde bulunan domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için DUOLANS karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Semptomatik gastroözofageal reflü ve erozif özofajitin kısa süreli tedavilerinde lansoprazol/domperidon'un 12 -17 yaş grubundaki pediyatrik hastalarda etkili ve güvenilir olduğu saptanmıştır. 35 kg'ın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda lansoprazolün klerensi azaldığı için hastaya göre doz ayarlaması yapılabilir. Klinik endikasyon gerektirmedikçe DUOLANS'ın içeriğindeki lansoprazolün günlük dozu 30 mg'ı geçmeyecek şekilde verilmelidir. Domperidonun günlük maksimum dozu 80 mg'ı geçmeyecek şekilde verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Lansoprazol'e, domperidon'a veya DUOLANS içeriğindeki herhangi bir maddeye hipersensitivitesi olan hastalarda,
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma) olan hastalarda (*4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*),
- Atazanavir tedavisi alan hastalarda,
- Karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Gastro-intestinal hemoroid, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite stimülasyonunun zararlı olabileceği durumlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lansoprazol

Diğer yaygın anti-ülser tedavileriyle birlikte, gastrik ülserden şüphe edildiği zaman semptomların bastırılabilmesi ve teşhisin gecikebileceği gibi malignite olasılığı ayrı tutulmalıdır. Aynı şekilde, özellikle dispeptik semptomları son zamanlarda değişmiş, orta yaş ya da daha yaşlı hastalarda dispepsi tedavisine başlanılmadan önce, malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalığın olasılığı ayrı tutulmalıdır.

Lansoprazol, orta ve ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda düzenli denetim altında tutulmalı ve günlük doz uygulaması 30 mg'ı geçmemelidir (*bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Proton pompa inhibitörleri dahil, herhangi bir yolla azalan gastrik aktivite, normalde gastrointestinal kanalda bulunan bakterilerin gastrik miktarlarını artırmaktadır. Asit azaltıcı ilaçlarla tedavi *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Gastroduodenal ülseri olan hastalarda *H.pylori* olasılığı etiyolojik bir faktör gibi düşünülmelidir.

Bir yıldan uzun süredir idame tedavisi alan hastalarda güvenlik verileri sınırlı olduğundan tedavi düzenli olarak gözden geçirilmeli ve yarar/risk değerlendirilmesi düzenli olarak yapılmalıdır.

Lansoprazol alan hastalarda çok nadir olarak kolitis vakaları rapor edilmiştir. Ciddi ve/veya sürekli diyare vakalarında tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

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.

Domperidon

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.

Domperidon doza bağımlı olarak prolaktin düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir.

Yükselmiş prolaktin 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 lansoprazol/domperidon dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluklarında kullanımı:

Domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için DUOLANS 30/30 mg kapsül karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

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 düşük olmuştur. 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 günde bir ya da iki defaya düşürülmeli ve doz azaltılmalıdır. Uzun süreli tedavi gören bu tür hastaların durumu düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

Çocuklarda kullanım:

Nörolojik yan etkiler nadir olarak görülmektedir (bkz. "istenmeyen etkiler" bölümü).

Metabolik fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri tam olarak gelişmediği için nörolojik yan etki riski küçük çocuklarda daha yüksektir. Bu nedenle çocuklarda dozun doğru şekilde verilmesi ve yakından izlenmesi önerilmektedir.

Antasit ve antisekretuarlar domperidon ile birlikte kullanıldığında, bu ilaçlar yemeklerden önce değil sonra alınmalı, DUOLANS kapsül aynı anda alınmamalıdır.

Sodyum uyarısı:

Her bir kapsülde 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez."

Mannitol uyarısı:

Her bir kapsülde 26,586 mg mannitol (E421) ihtiva eder; dozu nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

Şeker uyarısı:

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sukroz uyarısı:

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lansoprazol

Lansoprazol sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize olmaktadır. Karaciğerde metabolize olan ilaçlarla olası etkileşimi vardır. Lansoprazol ile birlikte fenitoin, karbamazepin, teofilin, varfarin, oral kontraseptifler ve preparasyonlar birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda, lansoprazolün aynı sistemi kullanan antipirin, indometazin, asetilsalisilikasit, ibuprofen, prednizon, propranolol veya diazepam ile etkileşmediği gösterilmiştir.

Lansoprazol, teofilin ile birlikte uygulandığında, teofilinin klirensinde hafif bir artış (%10) görülmüştür. Bu etkileşim klinik açıdan önemli olmasa da, lansoprazol verildiğinde veya kesildiğinde her hastada klinik açıdan etkili kan seviyeleri sağlamak açısından teofilin seviyelerinin tekrar titrasyonu gerekebilir.

Lansoprazol sukralfat ile birlikte kullanımında lansoprazolün absorpsiyonu gecikmekte ve biyoyararlanımı %30 azalmaktadır. Bu nedenle lansoprazol sukralfattan en az yarım saat önce alınmalıdır.

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

Lansoprazol antasitlerle birlikte kullanıldığında biyoyararlılığı azalabilir. Bu nedenle ilaç alındıktan sonra ilk bir saat içinde antiasit kullanılması önerilmez.

Alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

Sağlıklı bireylerde 400 mg atazanavir ile birlikte lansoprazol (günde bir defa 60 mg) kullanıldığında atazanavirin maruziyeti (EAA ve C_{maks}'ı yaklaşık %90) azalmıştır. Lansoprazol ve atazanavir birlikte kullanılmamalıdır.

Takrolimusun (bir CYP3A4 ve Pgp maddesi) lansoprazol ile eş zamanlı kullanımı takrolimusun plazma konsantrasyonu arttırmıştır. Lansoprazol maruziyeti takrolimusun ortalama maruziyetini %81 oranında arttırır. Lansoprazol tedavisinin başlangıcında veya sonunda takrolimusun plazma konsantrasyonlarının gözlenmesi önerilir.

Rifampisin ve St. Johnson otu (*Hypericum perforatum*) lansoprazolün plazma konsantrasyonlarını belirgin ölçüde azaltabilir.

CYP2C19 inhibitörü fluvoksamin ile lansoprazolün birlikte kullanımı sonucunda lansoprazolün plazma konsantrasyonu 4 kat artmıştır.

Domperidon

Antikolinergik ilaçlar, domperidonun anti-dispeptik etkisini ortadan kaldırabilir. Antasit ve anti-sekretuar ilaçlar, oral biyoyararlanımı azalttığından, DUOLANS kapsül ile aynı anda alınmamalıdır.

Domperidon ana metabolik yolağı CYP3A4 ile yürümektedir. İn vitro veriler, bu enzimi ciddi şekilde inhibe eden ilaçların birlikte kullanımının domperidon plazma seviyelerinin artmasına yol açtığını göstermektedir. Sağlıklı deneklerde oral ketakonozalle bir etkileşim çalışması domperidonun CYP3A4 aracılı ilk geçiş metabolizmasının ketokonazolle belirgin derecede engellediğini doğrulamış ve kararlı durumda domperidon'un C_{maks} ve EEA değeri yaklaşık üç kat artış olduğunu göstermiştir. CYP3A4 inhibitörlerine örnek olarak azol türevi antifungal ilaçlar, makrolid antibiyotikler, HIV proteaz inhibitörleri ve nefazodon verilebilir. Domperidon – ketokonazol etkileşim çalışmasında domperidon monoterapisinin (günde tek doz 10 mg) aksine domperidon (günde tek doz 10 mg) ve ketokonazol (günde 2 kez 200 mg) kombinasyonunu QTc'sinde 10-20 msn uzama görülmüştür. Bu kombinasyonlar (ketokonazolle) QTc'yi uzatma etkisi tam anlaşılmamış olup tek başına domperidon farmakokinetiği verileriyle açıklanamaz. (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Sağlıklı deneklerde yapılan bir başka çoklu doz çalışması, günde tek doz 40 mg domperidon monoterapisinden sonra QTc'de hiçbir anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir (toplam günlük doz olarak kullanılan 160 mg, maksimum günlük dozun iki katıdır). Bu çoklu dozaj çalışmasında, domperidon- ketokonazol kolunda domperidon için saptananlara benzerlik göstermekteydi.

Teorik olarak DUOLANS, gastro-kinetik etkileri nedeniyle, birlikte ağızdan 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. Domperidon nöroleptiklerin etkilerini arttırmaz, dopamin agonistlerinin (bromokriptin, L-dopa) merkezi etkilerini inhibe etmeden, istenmeyen sindirim sorunları, bulantı, kusma gibi periferik etkilerini baskılar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lansoprazol

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3).

Domperidon

Domperidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DUOLANS gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Lansoprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, herhangi bir teratojenik ve fötotoksik etki gözlenmemiştir. Üreme çalışmaları, lansoprazolün çok yüksek dozlarının verildiği fare ve tavşanlarda yavruların sağ kalımının ve kilolarının hafifçe düşürdüğünü göstermiştir. Bu nedenle kesin gerekmedikçe gebelik döneminde kullanımından kaçınılmalıdır

Domperidonun hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili pazarlama sonrası veriler sınırlıdır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma maternal olarak yüksek dozda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle DUOLANS, beklenen terapötik fayda kullanımı haklı göstermedikçe hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda lansoprazolün anne sütüne geçtiğine dair bir veri mevcut olmamasına karşın domperidon anne sütü ile atılmaktadır. Plazma konsantrasyonuna karşılık gelen miktarın % 10-50'si anne sütünde bulunmaktadır ve bu miktarın 10 ng/mL'yi geçmesi beklenmez.

Önerilen maksimum doz rejiminde anne sütüne geçen domperidon miktarının 7 µg'dan az olması beklenir. Bununla birlikte yeni doğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu sebepten dolayı emziren annelerin DUOLANS almaları önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lansoprazol'ün üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

Domperidon ile sıçanlarda yapılan bir çalışmada anne karnındayken alınan yüksek maternal toksik dozun üreme toksisitesine neden olduğu görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DUOLANS'ın içeriğindeki lansoprazolden kaynaklanan baş dönmesi, vertigo, görme bozukluğu ve uyku hali oluşabilir. (bkz. bölüm 4.8). Böyle durumlarda araç ve makine kullanma yeteneği azalabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lansoprazol

Lansoprazol kısa ve uzun süreli tedavilerde genellikle iyi tolere edilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, mide ağrısı, diyare, konstipasyon, bulantı, flatulans, ağız veya boğaz kuruluğu.

Seyrek: Glossit, özofagusun kandidiyazisi, pankreatit, tat alamama

Çok seyrek: Kolitis, stomatit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Yorgunluk, vertigo, parestezi, somnolans, tremor

Deri ve derialtı hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı, kızarma

Seyrek: Peteşi, purpura, saç dökülmesi, eritema multiforme fotosensitivite

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, ezonifil, lökopeni

Seyrek: Anemi

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: depresyon

Seyrek: Uykusuzluk, halüsinasyon, konfüzyon

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzimlerinin yükselmesi

Seyrek: Hepatit, sarılık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Atralji, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İntersitisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ödem

Seyrek: Ateş, hiperhidrozis, anjiyoödem, anoreksi, impotens

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Araştırmalar

Çok seyrek: Kolesterol ve trigliserit seviyelerde artma, hiponatremi

Laboratuvar değerlerinde değişiklik

Lansoprazol laboratuvar parametreleri için aşağıdaki değişiklikler advers etki olarak bildirilmiştir: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, SGOT (AST) artışı, SGPT (ALT) artışı, kreatinin artışı, alkali fosfataz artışı, globulin artışı, glutarilgamatranspeptidaz artışı, lökosit artışı/azalması/düzensizliği, anormal albümin-globulin oranı, anormal eritrosit, bilirubinemi, eozinofili, hiperlipemi, elektrolit artışı/azalması, kolesterol artışı/azalması, glukokortikoidlerde artış, LDH artışı, trombosit artışı/azalması/düzensizliği ve gastrin düzeylerinde artış.

Domperidon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi, anafilaktik şok, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyonlar gibi alerjik reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Artan prolaktin seviyeleri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Mastalji, galaktore, jinekomasti, amenore

Yaygın olmayan: Menstrüel bozukluklar

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Ajitasyon, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Seyrek: Çok seyrek görülen geçici intestinal krampları içeren gastro-intestinal bozukluklar

Çok seyrek: Diyare

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, pruritus, raş

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Ventriküler aritmiler

Sıklığı bilinmiyor: QTc uzama

Araştırmalar

Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

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

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lansoprazol

Lansoprazolün bilinen bir antidotu yoktur. Proteinlere çok yüksek oranda bağlandığından diyaliz ile kandan uzaklaştırılmaz. Aşırı doz durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Domperidon

Semptomlar

Aşırı doz semptomları arasında özellikle çocuklarda görülen baş dönmesi, deoryantasyon, 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, ekstrapiramidial reaksiyonların kontrol altında tutulmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sindirim sistemi ve metabolizma

ATC Kodu: A02BC03 Lansoprazol (Proton pompası inhibitörü)

A03FA03 Domperidon (Propulsifler)

Farmakodinamik etkiler

Lansoprazol

Lansoprazol, asit üretiminin terminal safhasında midedeki paryetal hücrelerin H^+/K^+ ATPaz (proton pompası) enzimini spesifik olarak inhibe etmesiyle etki gösterir. Böylelikle gastrik asidite azalır; gastrik ülser, duodenal ülser ve reflü özofajit gibi asit ile ilişkili hastalıkların iyileşmesi için bir anahtar rol üstlenir.

Ana ilacın paryetal hücrelerin asidik çevresinde, aktif formlarına biyotransforme olduğuna inanılmaktadır. Bunun sonucu olarak H^+/K^+ ATPaz inhibisyonuna neden olan sulfidril grup ile reaksiyona girer. Bu inhibisyon, intrinsik ve ekstrinsik azaltıcı ajanlarla in vitro olarak geri dönüştürülebilir. Lansoprazolün etki mekanizması, asit üretiminin stimülasyonunda yer alan 3 yolağın birini inhibe eden H_2 antagonistlerinden anlamlı olarak farklıdır. 30 mg'lık tek doz, doz uygulamasının ilk gününden itibaren etkili asit inhibisyonu göstererek pentagastrin-uyarıcı asit sekresyonunu yaklaşık %80 oranında inhibe eder.

Lansoprazol, 24 saat üzerinde etkin asit supresyonu meydana getiren farmakolojik uzatılmış etkiye sahiptir. Bundan dolayı hızlı iyileşme ve semptomlarda hafifleme sağlamaktadır.

Gastrik asiditeyi azaltarak, DUOLANS kapsüller *H. pylori*'e karşı etkili olabilen antibiyotiklere uygun bir çevre yaratmaktadır. In vitro çalışmalar lansoprazolün *H. pylori* üzerinde direkt antimikrobiyal etkisinin olduğunu göstermiştir.

Antisekretuar Etkisi: Lansoprazol oral uygulamadan sonra, midenin ortalama pH derecesini önemli ölçüde artırır. Ayrıca bazal asit sekresyonunu ve petagastrin ile uyarılmış olan asit sekresyonunu önemli derecede hızla azaltır. Lansoprazol yiyeceklerle uyarılmış gastrik asit salgısını ve sekresyon hacmini önemli ölçüde azaltır. Lansoprazol insülin tarafından oluşturulan salgı hacmini, asiditeyi ve asit çıkışını da baskılar.

Endokromafine Benzer Hücre Etkisi: En az bir yıl boyunca lansoprazol kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda, gastrik maligniteye dönüş açısından önemli bir risk faktörü olarak gösterilen enterokromafin benzeri hücrelerin yoğunluğunda herhangi bir artış gösterilememiştir.

Mide ve Özofagus Üzerine Etkileri: Lansoprazol gastrik boşalımı önemli ölçüde yavaşlatır. Lansoprazol özofagus motiliteini ve alt özofagusun sfinkter tönüsünü etkilememektedir. Lansoprazol bazal serum pepsinojen seviyelerini arttırmış ve pepsin aktivitesini düşürmüştür. Gastrik ülserli hastalarda, gastrik pH'daki artış nitrat redükleyen bakterilerin artışı ve gastrik sıvılardaki nitrit konsantrasyonunun yükselişiyle ilgilidir, buna rağmen nitrozamin konsantrasyonunda kayda değer bir artış olmamıştır.

Serum Gastrin Etkileri: Lansoprazol serum gastrin seviyesinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

Endokrin Etkileri: Lansoprazolün, klinik açıdan önemli herhangi bir endokrin etkisi saptanmamıştır. Lansoprazol 2-8 hafta boyunca günde 15-60 mg oral dozlarda uygulandığında, tiroid fonksiyonu üzerinde klinik açıdan önemli bir etki göstermemiştir.

Diğer etkileri: Lansoprazolün insanlarda santral sinir sistemi, lenfoid sistemi, hematopoetik sistem, renal ve hepatik sistem, kardiyovasküler sistem veya solunum sistemi üzerinde herhangi bir sistemik etkisi gözlenmemiştir.

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, postrema bölgesinde kan-beyin engelinin dışında yer alan kemoreseptör tetikleme bölgesindeki dopamin reseptörlerinin antagonizması ve periferal (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 hızlandığını göstermiştir. İlacın gastrik sekresyon üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lansoprazol

Emilim:

Lansoprazolün absorpsiyonu hızlıdır. Maksimum plazma konsantrasyonlarına 1,5-2 saatte ulaşır. Lansoprazol tek bir dozuyla yüksek (%80-90) biyoyararlanım gösterir. Bunun sonucu olarak, hızlı bir şekilde etkili asit inhibisyonu meydana getirir. İlacın besinlerle alımı biyoyararlanımını %50 azaltır.

Dağılım:

Lansoprazol %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol karaciğerde geniş ölçüde metabolize edilir. Lansoprazolün metabolizması başlıca CYP2c19 enzimi ile katabolize edilir. . Ayrıca CYP 3A4 enzimi de metabolizmada görev alır. Plazmada tayin edilen metabolitler, lansoprazolün 5-hidroksil, sülfür ve sülfon türevleridir. Bu metabolitlerin çok az antisekretuar özelliği var ya da hiç yoktur.

Sağlıklı bireylerde tek ve çoklu doz alımı sonrasında plazma eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 1-2 saattir. Ancak bu, gastrik asit salgısının baskılanma süresini yansıtmaz. Nitekim plazma eliminasyon yarılanma ömrü 2 saatten az olmasına rağmen asit inhibisyon etkisi 24 saatten fazla sürer.

Eliminasyon:

Tek oral dozunu takiben lansoprazol başlıca biliyer yolla vücuttan atılır. Alınan dozun %15-30'u hidroksil türevleri halinde idrarla atılır.

Lansoprzol suda çok az, dimetilformamitte zor, metanolde ise az çözünür. Polimorfizm göstermektedir.

¹⁴C etiketli lansoprazolün yaklaşık 1/3'i idrarla, 2/3'si feçesle atılır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Lansoprazolün 15 mg- 60 mg tek doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Domperidon

Emilim:

Domperidon, aç deneklerde oral uygulamadan sonra hızla emilir ve 30 ila 60 dakikada doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral domperidonun mutlak biyoyararlanımı bağırsak duvarı ve karaciğerde bulunan yoğun ilk-geçiş metabolizması nedeniyle düşüktür (yaklaşık % 15). Domperidonun biyoyararlanımı normal deneklerde yemekten sonra alındığında artmış olsa da gastro-intestinal şikayetleri bulunan hastalar domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Azalan gastrik asidite 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:

Oral domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını indüklemeyiz; iki hafta boyunca günlük 30 mg'lık oral uygulamadan sonraki 90 dakikalık 21 ng/mL doruk plazma seviyesi, ilk dozdan sonraki 18 ng/mL ile neredeyse aynı olmuştur. Domperidon, %91 - 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hayvanlar üzerinde radyo-işaretle ilaçlarla yapılan dağılım çalışmaları geniş bir doku dağılımı olduğunu ve beyindeki konsantrasyonun düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda az miktarda ilacın plasentaya geçtiği gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Domperidon, hidroksilleme ve N -dealkilasyon ile hızlı ve geniş bir hepatik metabolizmaya uğrar. Tanı amaçlı inhibitörlerle gerçekleştirilen in vitro metabolizma deneyleri, CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonundan sorumlu sitokrom P-450 olurken CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in domperidonun aromatik hidroksilasyonundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur.

Eliminasyon:

Oral dozun %31'i idrarla, %66'sı da dışkıyla atılmaktadır. Değişmeden vücuttan atılan ilacın oranı düşüktür (dışkı atılımının % 10'u ve idrar atılımının yaklaşık % 1'i). Tekli oral dozdan sonraki plazma yarılanma ömrü sağlıklı bireylerde 7-9 saat olurken şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha uzundur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Domperidonun önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Lansoprazol

Yaşlı hastalarda:

Yaşlı hastalarda lansoprazolün klerensi azalır ve eliminasyon ömrü yaklaşık %50-%100 oranında artar. Doruk plazma seviyeleri artmamıştır.

Pediyatrik hastalarda:

1-17 yaş aralığındaki 30 kg vücut ağırlığının altındaki çocuklara günde 15 mg ve 30 kg'ın üzerindeki çocuklara da 30 mg lansoprazol verilmiştir. Farmakokinetik değerlendirmelerin sonucu çocukların ve yetişkinlerde maruziyetin benzer olduğunu göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda lansoprazolün farmakokinetiği iki kat artarken, orta ve şiddetli yetmezliği olan hastalarda daha fazla artar.

Domperidon

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lansoprazol

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

İki sıçan karsinojenite çalışmasında, lansoprazolün verilmesiyle asit sekresyon inhibisyonundan kaynaklı hipergastrinami ile ilişkili olarak doza bağlı gastrik ECL hücre hiperplazisi ve ECL hücre karsinoid gözlenmiştir. Ayrıca, Leyding hücre hiperplazisi ve benign Leyding hücre tümörleri gibi intestinal metaplazi gözlenmiştir. 18 aylık çalışmadan sonra retinal atrofi gözlenmiştir. Bu maymunlarda, köpeklerde veya farelerde gözlenmemiştir.

Fare karsinojenite çalışmalarında karaciğer tümörleri ve rete testis adenomlarının geliştiği gibi doza bağlı gastrik CL hücre hiperplazisinin geliştiği gözlenmiştir. Bu bulguların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

Domperidon

Elektrofizyolojik *in vitro* ve *in vivo* alışmalar, domperidonun insanlardaki QT süresini uzatma konusunda orta düzeyde genel bir riske işaret etmektedir. HERG ile transfekte edilen izole hücresel ve izole kobay miyositleri üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* deneylerde oranlar, maksimum günlük doz olan 20 mg'nın (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 çıkabilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Lansoprazol %8,5 Pellet içerięi (% a/a)

Sukroz

Mannitol (E 421)

Kalsiyum CMC

Disodyum Hidrojen Fosfat

Hafif Magnezyum Karbonat

şeker

Metil Paraben Sodyum

Propil Paraben Sodyum

PVPK-30

Tween 80

Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC E5)

HPMC P-55

Talk

Setil Alkol

Titanyum Dioksit (E171)

Domperidon %40 Pellet içerięi

Mannitol (E 421)

şeker

Starch

PVPK

Sarı Demir Oksit (E172)

Etil Selüloz

Kapsül içeriđi olarak;

Jelatin

Indigotine FD&C Blue2 (E132)

Eritrosin FD&C Red3 (E127)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

28 SR Kapsül içeren, PVC/PVDC blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.ř.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İř 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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ