

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXRİDON MR 30/10 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Domperidon pellet 75,00 mg (30,00 mg Domperidon'a eşdeğer)

Deksrabeprazol sodyum 10,00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol (E421) 33,78 mg

Sodyum stearil fumarat 2,00 mg

Şeker 23,47 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

MR Kapsül.

Beyaz opak renkli gövde, mor renkli kapak içinde beyaz yuvarlak, bikonveks enterik kaplı tablet ve sarıdan açık sarıya doğru renkli küreler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DEXRİDON MR;

- Semptomatik eroziv ya da ülseratif gastroözofageal reflü hastalığında (GÖRH),
- Gastroözofageal reflü hastalığının idame tedavisinde, endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

- Eroziv ya da ülseratif gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH): Önerilen doz, dört ila sekiz hafta boyunca günde bir kapsüldür.
- Gastroözofageal reflü hastalığının idame tedavisi: Uzun dönemli tedavide önerilen doz günde 1 kapsüldür.

DEXRİDON MR içeriğindeki domperidon yetişkinler ve çocuklarda mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Çünkü özellikle günlük 30 mg üzeri doz alınması veya 60 yaş üzeri yaşlı hastalarda kullanımı, ciddi ventriküler aritmi veya ani kardiyak ölüm olasılığını arttırabilmektedir.

DEXRİDON MR'dan günde 2 kapsülden fazla alınmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

DEXRİDON MR oral yolla kullanım içindir.

DEXRİDON MR sabahları kahvaltıdan önce yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği durumlarında dikkatle kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

DEXRİDON MR'ın, 12 yaş ve 35 kg'ın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

12 yaş üstündeki popülasyonda DEXRİDON MR içeriğindeki domperidon mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

60 yaş üzeri yaşlı hastalarda ciddi ventriküler aritmi veya ani kardiyak ölüm olasılığı artabilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DEXRİDON MR, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Domperidona, rabeprazol sodyuma, süstitüe benzimidazollere ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı 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),
- Gebelik ve emzirme dönemi.

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

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksrabeprazol:

Deksrabeprazol rabeprazolün R (+)-enantiyomeri olduğundan, rabeprazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

Rabeprazol sodyum tedavisine semptomatik yanıt alınması, gastrik ya da özofageal malignitenin olmadığını göstermez. Bu nedenle DEXRİDON MR tedavisine başlamadan önce, malignite ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Uzun süre tedavi gören hastalar (özellikle 1 yıldan uzun süre ile) düzenli olarak kontrol edilmelidirler.

Süstitüe benzimidazoller veya diğer proton pompası inhibitörleri ile çapraz hipersensitivite reaksiyonları riski göz önünde bulundurulmalıdır.

12 yaşın altındaki çocuklarda, rabeprazol kullanımına dair deneyim mevcut olmadığından, kullanımı uygun değildir.

Hastalar DEXRİDON MR kapsülleri çiğnemen ve kırmadan bütün olarak yutmaları konusunda uyarılmalıdır.

Hafif ya da orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyet olarak uyumlu kontrollere göre, ilaca bağlı önemli güvenlilik sorunları ile karşılaşılmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabeprazol kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda DEXRİDON MR tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir.

Rabeprazolün atazanavir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Pazarlama sonrası raporlarda kan diskrazileri mevcuttur (trombositopeni ve nötropeni).

Klinik araştırmalarda hepatik enzim anomalileri görülmüştür ve pazarlama izninden bu yana bildirilmiştir. Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

#### 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.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi Salmonella ve Campylobacter gibi gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir. (bkz. Bölüm 5.1)

#### Domperidon:

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

#### Kardiyovasküler etkiler:

Bazı epidemiyolojik çalışmalar domperidon ile ani kardiyak ölüm veya ciddi ventriküler aritmi riskinde artış ile ilişkilendirilebileceğini göstermiştir. Bu risk 60 yaş ve üzeri hastalar veya günlük 30 mg dozdan fazla kullanımlarda daha da yükselebilir. Dolayısıyla domperidon, mümkün olduğunda etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.

QT'yi uzatan kardiyak nedenleri olanlarda ve elektrolit bozukluklarında dikkatli kullanılması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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 DEXRİDON MR almakta olan annelerin çocuklarını emzirmesi önerilmemektedir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:

Domperidon büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalarda DEXRİDON MR çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı:

Ciddi böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin değeri > 6 mg/100 ml, > 0.6 mmol/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. Genel olarak uzun süreli tedavilerde hasta düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kullanımı:

QTc aralığını uzatan oral ketokonazol, eritromisin veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Mannitol uyarısı

DEXRİDON MR her kapsülünde 33.78 mg mannitol ihtiva eder. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Sodyum uyarısı

DEXRİDON MR her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Şeker uyarısı

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

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### Deksrabeprazol

Deksrabeprazol rabeprazolün R (+)-enantiyomeri olduğundan, rabeprazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

##### Sitokrom P450 Sistemi:

Rabeprazol sodyum, proton pompa inhibitörü (PPI) sınıfındaki bileşiklerin diğer üyeleri gibi, sitokrom P450 (CYP450) hepatik ilaç metabolizma sistemi yoluyla metabolize olur. Spesifik olarak, insan karaciğer mikrozomları ile yapılan çalışmalar, rabeprazol sodyumun izoenzimler CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı kişilerde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun varfarin, fenitoin, teofilin ya da diazepam da dahil, CYP450 sistemi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile klinikte önem taşıyacak bir etkileşimi olmadığı gösterilmiştir.

Antimikrobiyal ajanlarla gerçekleştirilen kombinasyon terapisi: Dört-kollu çapraz bir çalışmada, sağlıklı 16 gönüllüye 20 mg rabeprazol sodyum, 1000 mg amoksisilin, 500 mg klaritromisin ya da bu 3 ajarlardan, yani rabeprazol, amoksisilin ve klaritromisin'den (RAC) oluşan bir kombinasyon verilmiştir. Kombinasyon terapisi sırasında, klaritromisin ve amoksisilin EAA ve  $C_{maks}$  değerleri, monoterapi ile karşılaştırıldığında birbirine benzer düzeylerde olmuştur. Monoterapi sırasında elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, kombinasyon terapisi sırasında rabeprazol'ün EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla % 11 ve % 34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisin'in (aktif klaritromisin metaboliti) EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla % 42 ve % 46 artmıştır. Rabeprazol ve 14-hidroksiklaritromisin'e maruz kalmadaki bu artışın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

##### Gastrik Asit Sekresyonunun İnhibisyonuna Bağlı Etkileşimler:

Rabeprazol sodyum, mide asidi salgısında derin ve uzun süreli bir inhibisyon oluşturur. Absorbsiyonları pH'ya bağımlı olan bileşiklerle bir etkileşme oluşabilir. Özellikle rabeprazol sodyumun ketokonazol veya itrakonazol ile birlikte uygulanması, sağlıklı bireylerde ketakonazol düzeyinde %30'luk bir azalma ve taban digoksin seviyelerinde %22'lik bir artışla sonuçlanır. Bu nedenle, absorbsiyonları pH'ya bağımlı digoksin, ketokonazol veya diğer ilaçlar rabeprazol ile birlikte alındığında, doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin kontrolü için hastanın izlenmesi gerekli olabilir.

Antiasitler:

Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik çalışmada, likid antasitler (alüminyum hidroksit jel veya magnezyum hidroksit) ile herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Yiyecekler:

Düşük yağ oranlı yiyecekler kullanılarak Japonlar üzerinde yürütülen bir klinik çalışmada, yiyeceklerle klinik açıdan önemli bir etkileşim gözlemlenmemiştir. Rabeprazol sodyumun yağ oranı yüksek bir yiyecekle birlikte uygulanması, emilimini en az 4 saate kadar geciktirebilir; ama  $C_{maks}$  ve emilim derecesi (EAA) değerleri değişmemiştir.

Siklosporin:

İnsan karaciğer mikrozoamlarının kullanıldığı *in vitro* (laboratuvar ortamında) inkübasyonlar, rabeprazolün, siklosporin metabolizmasını 62 mikromol'lk bir IC50 değerleriyle inhibe ettiğini ortaya koymuştur; söz konusu bu konsantrasyon, 14 gün boyunca 20 mg rabeprazol uygulanan sağlıklı gönüllülerde saptanan  $C_{maks}$  değerinden 50 kat daha yüksektir. Bu inhibisyon derecesi, eşdeğer konsantrasyonlardaki omeprazol tarafından sağlanana yakındır.

Sağlıklı gönüllülere atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ile omeprazol (günlük 40 mg) veya atazanavir 400 mg ile lansoprazolün (günlük 60 mg) birlikte uygulanması, atazanavir maruziyetinde ciddi bir azalmayla sonuçlanmıştır. Atazanavir absorpsiyonu pH ile bağlantılıdır. Bir alışma yapılmamış olmasına rağmen, diğer proton pompa inhibitörleri ile de benzer sonuçlar beklenmektedir. Bu nedenle, rabeprazolnde dahil olduğu PPI'lar atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz Bölüm 4.4).

Domperidon

Domperidon QT'yi uzatan diğer ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır.

Birlikte uygulandığında antikolinergik ilaçlar, domperidonun anti-dispeptik etkisini antagonize edebilir.

Antasit ve antisekretuar ilaçlar oral biyoyararlanımı azalttığından, domperidon ile aynı anda alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

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\*, itrakonazol, 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. Bölüm 4.3.)

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 domperidon 10 mg ve günde iki kez ketokonazol 200 mg kombinasyonu ile 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 ile 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.).

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

Bu çalışmalarda günde dört kez 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 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.

Digoksin ya da parasetamol uygulanan ve sabit kan düzeylerine erişilmiş bireylerde, birlikte domperidon kullanımı, bu ilaçların kan düzeylerini etkilemez.

Domperidon 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)**

DEXRİDON MR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, DEXRİDON MR içeriğindeki domperidonun üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Rabeprazol ve domperidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

DEXRİDON MR, gebelik süresince kontrendikedir.

##### **Laktasyon dönemi**

DEXRİDON MR içeriğindeki rabeprazol ve domperidon ile sıçanlarda yapılan çalışmalarda, bu etken maddelerin süte geçtiği gösterilmiştir. Rabeprazol sodyumun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemekle beraber, domperidonun insan sütüne geçtiği bilinmektedir.

Bu nedenle, emzirme sırasında DEXRİDON MR kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Rabeprazol ile sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, fertilitede bozulmaya neden olduğunu göstermemektedir.

Domperidon ile sıçanlarla yapılan bir çalışma, anne tarafından alınan yüksek toksik dozda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir.

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

DEXRİDON MR'ın araba kullanma performansında bozulmaya yol açması ya da makine kullanma becerisini azaltması beklenmemektedir. Bununla birlikte somnolans nedeniyle dikkati canlı tutma yetisinde azalma görülürse, araba ve kompleks makineleri kullanmaktan kaçınılması önerilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler DEXRİDON MR'ın içeriğindeki her etkin madde için ayrı ayrı verilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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).

##### **Deksrabeprazol**

Deksrabeprazol ile yapılan klinik çalışmalarda yan etki bildirilmemiştir. Bu nedenle rabeprazole ilişkin veriler kullanılmıştır:

Rabeprazol tablet, klinik çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiştir. Gözlenen istenmeyen etkiler, nitelik olarak genellikle hafif/orta derecede ve geçici olmuştur. Klinik çalışmalarda en sık rastlanan advers etkiler baş ağrısı, diyare ve bulantı olmuştur. İzole olgular kavramından daha sık olarak bildirilen advers olaylar, aşağıda sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre verilmektedir.

Aşağıdaki advers olaylar, klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir. Ancak üretici şirketin destekleyicisi olduğu klinik araştırmalarda bildirilen advers reaksiyonlar arasında yalnızca baş ağrısı, diyare, abdominal ağrı, asteni, flatulans, döküntü ve ağız kuruluğu rabeprazol tablet kullanımına bağlanmıştır.

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon

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

Seyrek: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lökositoz

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Akut sistemik alerjik reaksiyonlar (örn. yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne)\*

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Periferel ödem

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu

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

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı, konstipasyon, flatulans

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat duyusu bozuklukları

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatit, sarılık, hepatik ensefalopati\*\*, hepatik enzim artışı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem\*

Seyrek: Prurit, terleme, büllöz reaksiyonlar\*

Çok seyrek: Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz (TEN), Stevens-Johnson sendromu (SJS)

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Spesifiye edilmemiş ağrılar/sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacakta kramplar, artralji

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üriner sistem infeksiyonu

Seyrek: İnterstisyel nefrit

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

Bilinmiyor: Jinekomasti

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

Yaygın: Asteni, grip benzeri sendrom

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme/ürperme, ateş

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış\*\*

Seyrek: Kilo alma

\* Eritem, büllöz reaksiyonlar ve akut sistemik alerjik reaksiyonlar, genellikle tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır.

\*\* Altta yatan siroz hastalığı olan kişilerde ender olarak hepatik ensefalopati bildirimleri yapılmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastaların tedavisinde, DEXRİDON MR ilk kez başlanacaksa hekimin dikkatli olması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Domperidon

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Endokrin hastalıklar**

Seyrek: Prolaktin düzeylerinde 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 barsak 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 bağlı konvülsiyon, ajitasyon ve somnolans çok seyrek olarak genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Deksrabepazol

Günümüze kadar, bilinçli veya kazaen aşırı doz alımı deneyimi kısıtlıdır. Rabepazol ile belirlenen maksimum ilaç teması, günde iki kez 60 mg'ı veya günde bir kez 160 mg'ı geçmemiştir. Görülen etkiler genellikle minimal düzeyde ve bilinen advers olay profilinin temsilcisi niteliğindedir ve tıbbi müdahale yapılmaksızın geri dönüşümlü olmuştur. Spesifik bir antidotu bilinmemektedir. Rabepazol sodyum proteinlere yoğun şekilde bağlanır ve bu nedenle diyalize edilemez. Herhangi bir doz aşımı durumunda olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

Domperidon

Belirtiler: Doz aşımı genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları olarak ajitasyon, değişen 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: Proton pompası inhibitörleri (Deksrabeprazol), Propulsifler (Domperidon)

ATC kodu: A02BC04 (Deksrabeprazol) ve A03FA03 (Domperidon)

Deksrabeprazol

Rabeprazol, R(+)-enantiyomer ve (S)-enantiyomerin 1:1 oranındaki rasemik karışımıdır. Kimyasal olarak deksrabeprazol sodyum, rabeprazolün R (+)-izomeridir. Gastrik parietal hücrelerin salgı yüzeylerinde gastrik H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz enzim sistemi inhibisyonu ile gastrik asit salgılanmasını baskılayan bir proton pompa inhibitörüdür.

Sıçanlarda asit ile ilişkili gastrik lezyonlarda deksrabeprazol, rasemik bileşikten ve S (-)-rabeprazolden daha etkin bulunmuştur.

Deksrabeprazol [R(+)-rabeprazol], peptik asit hastalıkları tedavisinde kullanılmak üzere Hindistan'da pazara sunulmuştur. Deneysel ve klinik çalışmalar, deksrabeprazolün (önerilen rabeprazol dozunun yarısı kadar dozda) farmakokinetik, etkinlik bakımından rabeprazole üstün geldiğini, ayrıca daha hızlı ve fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. Peptik asid bozukluğu olan 4931 hastadan oluşan güncel bir geniş popülasyon çalışmasında, gastroözofageal hastalık tedavisinde deksrabeprazol 10 mg/gün tedavisinin etkinlik ve güvenliği bir kez daha doğrulanmıştır ve ayrıca peptik ülser tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.

Bir randomize, çift kör, karşılaştırma çalışmasında gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisinde rabeprazol 20 mg'a karşılık deksrabeprazol 10 mg'ın etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada 50 GÖRH hastası deksrabeprazol 10 mg/gün (n=25) veya rabeprazol 20 mg/gün (n=25) almak üzere randomize edilmişlerdir. Etkinlik, mide yanması ve regürjitasyon görsel analog skalası (VAS) puanlarındaki iyileşmeye göre; güvenilirlik, istenmeyen ilaç reaksiyonları insidansı kayıtlarına göre değerlendirilmiştir. Mide yanması ve regürjitasyon VAS puanı (ort. ±SD) 28. günde deksrabeprazol (64,8 ±5,1 ve 64 ± 8,1, sırasıyla) ve rabeprazol (64,4 ± 8,7 ve 57,6 ± 9,7, sırasıyla) grubunda sırasıyla 30 ± 11,5, 24 ± 10 ve 32 ± 9,5, 29,2 ± 11,9 değerlerine anlamlı derecede düşmüştür. Rabeprazol 20 mg grubu (%60) ile karşılaştırıldığında, deksrabeprazol 10 mg grubunda regürjitasyonda ≥%50 iyileşme oranı anlamlı derecede daha yüksek (%96) bulunmuştur (p=0.002). Deksrabeprazol ile semptomlarda iyileşme daha erken başlamıştır (1.8 ± 0.8 gün'e karşılık 2.6 ± 1.4 gün; P<0.05). Tedavi öncesinde özofajit insidansı deksrabeprazol grubunda %84 ve rabeprazol

grubunda ise %92 idi. Tedavi sonrasında özofajit iyileşme insidansı rabeprazol grubu ile karşılaştırıldığında (%65.2), deksrabeprazol grubunda daha yüksek bulunmuştur (%95.2). Her iki grupta da istenmeyen ilaç reaksiyonu görülmemiştir. Sonuç olarak GÖRH tedavisinde, rabeprazol 20 mg'a kıyasla deksrabeprazol 10 mg daha iyi etki göstermiştir.

Başka bir çalışmada GÖRH hastalığında deksrabeprazol 10 mg/gün ve deksrabeprazol 20 mg/gün etkinliği değerlendirilmiştir. Randomize, çift kör, karşılaştırma çalışmasına 18-65 yaş arası GÖRH tanısı almış kadın (gebelik veya emzirme döneminde olmayan) ve erkekler dahil edilmiştir. Hastalar 28 gün boyunca günde 1 kez deksrabeprazol 10 mg, günde 2 kez deksrabeprazol 10 mg veya günde bir kez 20 mg deksrabeprazol almak üzere randomize edilmişlerdir. GÖRH semptomlarının değerlendirilmesinde VAS (0-100) kullanılmıştır. Toplamda 136 hasta çalışmaya katılmış ve çalışmayı tamamlamıştır. Tüm tedavi gruplarında 14. günde VAS puanlarında azalma görülmüş ve 28. güne (tedavi bitimi) kadar daha fazla düşüşler gözlenmiştir. 28. günde mide yanması ve regürjitasyon semptomlarında  $\geq$ %50 hafifleme görülme oranı sırasıyla, deksrabeprazol 10 mg/gün tedavisi alan grupta %86.5 ve %91.9, deksrabeprazol 10 mg/günx2 tedavisi alan grupta %91.2 ve %97.1 ve deksrabeprazol 20 mg/gün tedavisi alan grupta %89.3 ve %92.9'dur. Çalışma bulguları, GÖRH semptomlarını hafifletmede deksrabeprazol 10 mg/gün doz etkinliğinin, deksrabeprazol 20 mg/gün doz etkinliğine eşit olduğunu göstermiştir. Bu, deksrabeprazol 10 mg/gün dozunun etkin olduğunu ve maksimum miktarda proton pompasını yeterli derecede bloke ettiğini, dolayısıyla yüksek dozda rabeprazol alınımına gerek olmadığını göstermektedir.

Etki mekanizması: Rabeprazol sodyum, antikolinergik ya da H<sub>2</sub> histamin antagonisti özellikler göstermeyen, ancak H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz enziminin (asit ya da proton pompası) spesifik inhibisyonu yoluyla mide asidi salgısını baskılayan, salgı azaltıcı bileşikler sınıfından süstitüe benzimidazollere ait bir moleküldür. Etkisi doza bağımlı olup, hem bazal, hem de stimulus tipinden bağımsız olarak uyarılmış asid sekresyonunun inhibisyonuna yol açar. Hayvan çalışmalarında, uygulama sonrasında rabeprazol sodyumun hem plazma hem de mide mukozasından hızla kaybolduğu gösterilmiştir. Rabeprazol zayıf bir baz olarak, alınan herhangi bir dozdan sonra hızla absorbe olur ve parietal hücrelerin asidik ortamında konsantre olur. Rabeprazol, proton alma yoluyla aktif sülfonamid formuna dönüşür ve daha sonra proton pompasında bulunan sisteinler ile reaksiyona girer.

Salgı Azaltıcı Aktivite: Oral yoldan 20 mg dozunda rabeprazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde başlar, maksimum etkiye iki ila dört saat içinde ulaşılır.

Rabeprazol sodyumun ilk dozundan 23 saat sonra bazal ve besin uyarılı asid salgısının inhibisyonu sırasıyla %69 ve %82'dir ve inhibisyon süresi 48 saate kadar uzar. Rabeprazol sodyumun asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisi, tekrarlanan günlük dozlar sonucunda hafifçe artar ve üç gün sonrasında kararlı inhibisyon durumuna ulaşır. İlaça son verildiğinde salgı aktivitesi 2 -3 gün içerisinde normale döner.

Serum Gastrini Üzerindeki Etkiler: Klinik çalışmalarda hastalar, günde bir kez 10 ya da 20 mg rabeprazol sodyum ile 5 yıla kadar varan süreler ile tedavi edildiler. Serum gastrin düzeyleri ilk 2 ila 8 hafta süresince, asid sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerin bir yansıması olarak yükseldi ve tedavinin devamı süresince stabil kaldı. Gastrin düzeyleri, genellikle tedavinin bırakılmasından 1 ya da 2 hafta içinde, tedavi öncesi değerlere döndü.

Enterokromafin Benzeri (ECL) Hücre Etkileri: Sekiz haftaya kadar sürelerle rabeprazol sodyum ve karşılaştırma ajanı uygulanan 500'den fazla hastadan alınan antrum ve fundusa ait mide biyopsisi örneklerinde, ECL hücre histolojisi, gastrit derecesi, atrofik gastrik insidansı, intestinal metaplazi ya da *H. pylori* enfeksiyonu dağılımında hiçbir değişiklik gözlenmedi. Rabeprazol sodyum (10 veya 20 mg/gün) ile 1 yıla kadar tedavi gören 400'den fazla hastada, ECL hiperplazisi insidansı düşük ve omeprazol ile (20 mg/gün) ile gözlenenle kıyaslanabilir bulunmuştur. Otuz altı aylık sürekli tedavi altında izlenen 250'yi aşkın hastada, başlangıç döneminde var olan bulgularda hiçbir önemli değişikliğe rastlanmamıştır.

Diğer Etkiler: Günümüze kadar rabeprazol sodyumun MSS, kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde sistemik bir etkisi gözlenmemiştir. İki hafta süreyle 20 mg'lık oral dozlar halinde uygulanan rabeprazol sodyumun tiroid fonksiyonları, karbonhidrat metabolizması, ya da kanda dolaşan paratiroid hormon, kortizol, östrojen, testosteron, prolaktin, kolesistokinin, sekretin, glukagon, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), renin, aldosteron ya da somatotrop hormon düzeyleri üzerinde hiçbir etkisi bulunamamıştır.

Sağlıklı kişiler üzerinde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun amoksisilin ile klinik yönden anlamlı etkileşim yapmadığı gösterilmiştir. Rabeprazol, üst gastrointestinal *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu amacıyla amoksisilin veya klaritromisin ile birlikte uygulandığında, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilememektedir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi Salmonella ve Camphylobacter ve muhtemelen ayrıca



hastanede yatan hastalarda Clostridium difficile gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

### Domperidon

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 engelini dışında, area postrema da yer alan kemoreseptör triger zondaki dopamin reseptörlerini antagonize etmesine bağlıdır. 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

#### Deksrabeprazol

#### Emilim:

DEXRIDON MR içeriğindeki deksrabeprazol sodyum, enterik kaplı (gastro-rezistan) tablet formundadır. Enterik kaplı tablet formu, rabeprazolün aside dayanıksız olması nedeniyle gereklidir. Deksrabeprazolün absorpsiyonu da bu nedenle ancak tablet mideyi terk ettikten sonra başlar. Absorpsiyon hızlıdır; 10 mg deksrabeprazol enterik kaplı tablet aç karnına oral yolla alındığında pik plazma düzeyleri 4.5 saat;  $EAA_{0-t}$ ,  $EAA_{0-\infty}$  değerleri sırasıyla 1863,27 ( $\pm 986,43$ ) ve 1905,25 ( $\pm 990,54$ ) nanogram.saat/mL olarak hesaplanmıştır. Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) ve EAA, 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığında lineerdir. Oral 20 mg'lık bir rabeprazol dozunun (intravenöz uygulamaya kıyasla) mutlak biyoyararlanımı, büyük oranda pre-sistemik metabolizma nedeniyle %52 civarındadır. Ayrıca, tekrarlanan uygulamalar ile rabeprazolün biyoyararlanımı artmamaktadır.

Besinler ile klinik açıdan önemli bir etkileşimi yoktur. Ne besinler, ne de gün boyu uygulama zamanı, rabeprazol sodyumun emilimini etkilemez.

### Dağılım:

Rabeprazol insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %97 oranında bağlı halde bulunur.

10 mg deksrabeprazol enterik kaplı tablet aç karına oral yolla alındığında, maksimum plazma konsantrasyonu 601,71 ( $\pm$ 333,09) nanogram.saat/mL'dir.

### Biyotransformasyon:

Rabeprazol sodyum, proton pompa inhibitörleri sınıfının diğer üyeleri gibi karaciğerde sitokrom P450 (CYP450) sistemi aracılığı ile metabolize edilir. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, rabeprazol sodyumun CYP450 izoenzimleri (CYP2C19 ve CYP3A4) ile metabolize edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda, beklenen insan plazma konsantrasyonlarında rabeprazol CYP3A4 üzerinde induksiyon veya inhibisyona yol açmamıştır. *In vitro* çalışmalar her zaman *in vivo* durumun göstergesi olmamasına rağmen, bu bulgular rabeprazol ile siklosporin arasında bir etkileşme beklenmediğini göstermektedir. İnsanlarda tiyoeter (M1) ve karboksilik asid (M6), plazmadaki esas metabolitlerdir. Daha düşük düzeylerde gözlenen minör metabolitleri ise sülfon (M2), demetiltiyoeter (M4), ve merkaptürik asid konjugatıdır (M5). Yalnızca demetil (M3) metabolitinin küçük bir salgı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu metabolit plazmada bulunmaz.

### Eliminasyon:

<sup>14</sup>C işaretli, 20 mg'lık tek doz oral rabeprazol sodyum uygulamasından sonra, idrar ile değişmeden atılan ilaca rastlanmamıştır. Uygulanan dozun yaklaşık %90'ı idrarda başlıca iki metabolit halinde bulunmuştur; merkaptürik asid konjugatı (M5) ve karboksilik asid (M6); ayrıca iki bilinmeyen metaboliti de bulunmaktadır. Geriye kalan miktar ise feçeste saptanmıştır.

Sağlıklı kişilerde aç karına alınan 10 mg deksrabeprazolün enterik kaplı tabletin plazma yarı-ömrü, yaklaşık 4 saat ( $3,79 \pm 2,98$  saat)'tir. Rabeprazolün total vücut klirensinin  $283 \pm 98$  ml/dk olduğu hesaplanmıştır.

### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Rabeprazolün 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığındaki farmakokinetiği doğrusaldır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet:

Vücut kütlesi ve boy uzunluğuna göre uyarılama yapıldığında, 20 mg'lık tek doz rabeprazol sonrası farmakokinetik parametrelerde, cinsiyetler arasında önemli farklılıklar bulunmamıştır.

### Böbrek fonksiyon bozukluğu:

İdame hemodiyaliz uygulaması gerektiren stabil, son-evre böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi  $\leq 5$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), rabeprazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki EAA ve C<sub>maks</sub>, sağlıklı gönüllülerde karşılık gelen parametrelerden %35 daha düşük bulunmuştur. Rabeprazolün ortalama yarı ömrü, sağlıklı gönüllülerde 0.82 saat, hemodiyaliz esnasında 0.95 saat ve hemodiyaliz sonrasında 3.6 saat bulunmuştur. İdame hemodiyaliz uygulaması gereken böbrek hastalarında ilacın klirensi, sağlıklı gönüllülerdeki değerin yaklaşık iki katı bulunmuştur.

### Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede kronik karaciğer bozukluğu olan hastalara tek doz 20 mg rabeprazol verilmesinden sonra, EAA iki katına çıkmış ve rabeprazol yarı ömründe, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla 2-3 kat artış gözlenmiştir. Ancak 7 gün süre ile günde 20 mg uygulamasından sonra EAA yalnızca 1.5 kat, ve C<sub>maks</sub> yalnızca 1.2 kat artmış bulunmuştur. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda rabeprazol yarı ömrü 12.3 saat, sağlıklı gönüllülerde 2.1 saat bulunmuştur. Her iki gruptaki farmakodinamik yanıt (mide pH'sının kontrolü) klinik olarak kıyaslanabilir durumdadır.

### Yaşlılar:

Rabeprazolün eliminasyonu, yaşlılarda bir miktar azalmış bulunmuştur. Yedi gün boyunca günde 20 mg rabeprazol uygulamasından sonra genç sağlıklı gönüllülerdeki değerlere oranla, EAA yaklaşık iki katına çıkmış, C<sub>maks</sub> %60 oranında ve t<sub>1/2</sub> yaklaşık %30 artmıştır. Ancak rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

### CYP2C19 polimorfizmi:

Günde 20 mg dozunda 7 günlük rabeprazol uygulamasını izleyerek, CYP2C19 yavaş metabolize edicilerde EAA ve t<sub>1/2</sub>, hızlı metabolize edicilerdeki değerlerin sırasıyla 1.9 ve 1.6 katı şeklinde bulunmuştur; ancak C<sub>maks</sub> yalnızca %40 oranında artmıştır.

### Domperidon

Domperidon polimorfizm göstermektedir.

### Emilim:

Domperidon 30 mg SR tablet, aç karına oral yolla alındığında, 60 dakikada plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşmış; EAA<sub>0-t</sub>, EAA<sub>0-∞</sub> değerleri sırasıyla 62.47 (±23,83) ve 72,09 (±28,01) nanogram.saat/mL olarak hesaplanmıştır. Oral yolla alınan domperidonun mutlak biyoyararlanımının düşük olması (yaklaşık %15), barsak duvarı ve karaciğerdeki

yoğun ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır. Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanımı artmakla birlikte, gastro-intestinal 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 EAA hafifçe artar.

#### Dağılım:

Oral yolla alınan domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını arttırmaz. Domperidon 30 mg SR tablet aç karına oral yolla alındığında, maksimum plazma konsantrasyonu 15,10 ( $\pm 5,57$ ) 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. Diagnostik 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 10 ( $\pm 7,67$ ) 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 DEXRIDON MR kullanırken çok dikkatli olunmalıdır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

#### Deksrabepazol

Preklinik veriler sadece insanlardaki maksimum temas düzeyini yeterince aşan temas düzeylerinde gözlenmiştir; bu sebeple insanlar için emniyete yönelik kaygılar, hayvan verilerine dayalı olarak ihmal edilebilir düzeydedir.

Mutajenisite çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Fare lenfoma hücre dizisindeki deneyler pozitifdir; fakat *in vivo* mikronukleus ve *in vivo* ile *in vitro* DNA onarım testleri negatiftir. Karsinojenisite çalışmaları insanlar için özel tehlike göstermemiştir.

#### Domperidon

*İn vitro* ve *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar yüksek konsantrasyonlarda domperidonun QTc aralığını uzatabileceğini göstermiştir. HERG ile transfekte edilen izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerinde yapılan *in vitro* deneylerde, günlük maksimum doz olan günde 4 kez 20 mg uygulanmasından sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarına kıyasla IKr iyon kanallarındaki akımı inhibe eden IC50 değerlerine dayalı maruziyet oranları 5-30 kat arasında değişmektedir. İzole kardiyak dokular üzerindeki *in vitro* deneylerde aksiyon potansiyeli etki süresindeki uzamanın maruziyet sınırları, günlük maksimum dozda (günde 4 kez 20 mg) insandaki serbest plazma konsantrasyonlarından 17 kat daha fazladır. Bununla birlikte, *in vitro* ve *in vivo* pro-aritmik modellerdeki (izole Langendorff perfüze kalp) ve *in vivo* modellerdeki (torsades de pointes'e duyarlı duruma getirilmiş köpek, kobay, tavşan) güvenilirlik sınırları günlük maksimum dozda (günde 4 kez 20 mg) insandaki serbest plazma konsantrasyonlarını 17 kattan daha fazla oranda aşmıştır. CYP3A4 aracılı metabolizmanın inhibisyonu varlığında domperidonun serbest plazma konsantrasyonları 10 kata kadar artabilmektedir.

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Deksrabepazol sodyum 10 mg Enterik Kaplı Tablet içeriği:

Magnezyum oksit

Mannitol DC (E421)

Mısır Nişastası

PVPK-30  
Hidroksipropil Selüloz  
Sodyum Stearil Fumarat  
Hipromelloz E15  
Talk  
Hipromelloz Ftalat  
Trietil Sitrat  
Titanyum Dioksit (E 171)  
Domperidon 30 mg SR pellet içeriği:  
Mannitol (E 421)  
Şeker  
Starch  
PVPK-30  
Sarı Demir Oksit (E 172)  
Etil Selüloz  
Kapsül içeriği:  
İndigotin FD&C mavi 2 (E 132)  
Eritrosin FD&C kırmızı 3 (E 127)  
Titanyum Dioksit (E 171)  
Sarı Demir Oksit (E 172)  
Jelatin

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 MR Kapsül, PA/Al/PVC folyo ambalaj içinde 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 Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Fax : 0212 482 24 78

e-mail : info@celtisilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/2

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

İlk ruhsat tarihi : 08.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**