

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXAPOL 30 mg enterik kaplı mikrotablet içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dekslansoprazol 30,00 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum stearil fumarat 1,50 mg

Kroskarmeloz sodyum 0,60 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,063 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı mikrotablet içeren kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli 3 adet enterik kaplı mikrotablet içeren kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DEXAPOL,

- Eroziv özofajitin tüm derecelerinin iyileşmesinde,
- Eroziv özofajit iyileşmesinin korunmasında,
- Non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı ile ilişkili yanmaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Endikasyon	Önerilen Doz	Sıklık
Eroziv özofajit iyileşmesi	60 mg	8 hafta; günde bir kez
Eroziv özofajit iyileşmesinin korunması	30 mg	Günde bir kez*
Non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı semptomları	30 mg	4 hafta; günde bir kez

*Altı aydan uzun süreli kontrollü çalışma yapılmamıştır.

Uygulama şekli:

DEXAPOL, oral yoldan alınmalıdır.

Kapsüller yeterli miktarda su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli hepatik yetmezliği (Child-Pugh Class A) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta dereceli hepatik yetmezliği (Child-Pugh Class B) olan hastalarda maksimum günlük dozu 30 mg'dır. Ciddi hepatik yetmezliği (Child-Pugh Class C) olan hastalarda yürütülmüş çalışma mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı hastalarda etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

DEXAPOL, dekslansoprazol veya içerdiği diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumunda konrendikedir.

DEXAPOL, lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DEXAPOL'e semptomatik yanıt gastrik malignansi varlığını engellememektedir.

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.

Her bir DEXAPOL enterik kaplı mikrotablet içeren kapsül 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DEXAPOL gastrik asit sekresyonunun inhibisyonuna neden olur. DEXAPOL, absorpsiyon için gastrik asit varlığına bağlı olarak, HIV proteaz inhibitörü atazanavirin sistemik konsantrasyonunu büyük ölçüde azaltır. Atazanavirin terapötik etkisini azalabilir ve HIV

direncinin gelişmesi ile sonuçlanabilir. Atazanavir, DEXAPOL ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

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

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

Dekslansoprazol 90 mg ve varfarin 25 mg dozlarının eş zamanlı kullanımı varfarin veya INR'nin (Uluslararası Normalize Oranını) farmakokinetiğini etkilememiştir. Ayrıca eş zamanlı PPI ve varfarin alan hastalarda artmış INR ve protrombin zamanını gösteren raporlar mevcuttur. INR ve protrombin süresindeki artış anormal kanamalara ve hatta ölüme neden olabilir. Eş zamanlı DEXAPOL ve varfarin tedavisi alan hastaların INR ve protrombin zamanındaki artışlar için yakından izlenmesi gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dekslansoprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dekslansoprazol ile yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir.

Tavşanlarda yürütülen hayvan üreme çalışmalarında, dekslansoprazol ile fetal yan etki

gözlenmemiştir. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtı yansıtmadığından, DEXAPOL gebelik sırasında gerçekten gerekli ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lansoprazolün sinir sistemi üzerinde klinik etkisi yoktur. Dikkat ve konsantrasyonu, reaksiyon zamanını ve psikomotor performansı etkilemez. DEXAPOL alan hastaların araç ve makine kullanmalarında bir sakınca yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

İstenmeyen ilaç reaksiyonları, sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Beslenme ve metabolizma hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah değişikliği, hiperkalsemi, hipokalemi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma gaz

Yaygın olmayan: Karın rahatsızlıkları, karın bölgesinde hassasiyet, anaormal dışkı, anal rahatsızlık, Barrett özofagusu, bezoar, anormal barsak sesleri, nefes kokusu, mikroskobik kolit, kolon polip, konstipasyon, ağız kuruluğu, duodenit, dispepsi, disfaji, anterit, geğirme, özofajit, gastrik polip, gastrit, gastroenterit, gastrointestinal bozukluklar, gastrointestinal hipermotilite bozuklukları, GERD, gastrointestinal ülser ve perforasyon, kan kusma, hematokezi, hemoroit, gastrik boşalma bozuklukları, irritabl barsak sendromu, mukus dışkı, oral mukozal kabarma, ağırlı dışkılama, proktite, oral parastezi, rektal hemoraj.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, lenfadenopati

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Biliyer kolik, kolelitiyazis, hepatomegali

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz iritasyonu, gözlerde şişkinlik

Kardiyak hastalıklar

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

Kulak ve iç kulak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı, kulak çınlaması, vertigo

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Guatr

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: İlaç ters etkileşimleri, asteni, göğüs ağrısı, titreme, anormal hissetme, inflamasyon, mukozal inflamasyon, nodül, ağrı, ateş.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Düşme, kırık, eklemleri burkma, aşırı doz, prosedürel ağrı, güneş yanığı

Laboratuvar bulguları

Yaygın olmayan: ALP, ALT, AST'de artış, artmış/azalmış bilirubin, artmış kan kreatinin, artmış kan gastrin seviyesi, artmış kan glukozu, artmış kan potasyum seviyesi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, azalmış trombosit sayısı, total proteinde artış, kilo artışı.

İskelet-kas sistemi ve bağ doku hastalıkları

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

Bilinmiyor: Kas spazmları

Sinir sistemi hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

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

Böbrek ve idrar hastalıklar

Yaygın olmayan: Dizüri, acil idrara çıkma ihtiyacı.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dismenore, disparoni, menoraji, menstrual bozukluklar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Aspirasyon, astım, bronşit, öksürük, dispne, hıçkırık, hiperventilasyon, solunum yolu konjesyonu, boğaz ağrısı.

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu, sıcak basması, hipertansiyon.

Uzun süreli kontrolsüz çalışmalarda belirtilen ve dekslansoprazol ile ilişkili olduğu düşünülen ilave yan etkiler; anafilaksi, işitsel halüsinasyon, B-hücre lenfoma, santral obezite, akut kolesistit, hemoglobinde artış, dehidrasyon, diabetes mellitus, disfoni, burun kanaması, folikülit, gastrointestinal ağrı, gut, herpes zoster, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipotiroidi, nötrofilde artış, MCHC'de artış, nötropeni, oral yumuşak doku hastalıkları, rektal tenesmus, huzursuz bacak sendromu, somnolans, trombositemi, tonsilit'tir.

Pazarlama Sonrası Veriler

Gönüllü olarak verildiğinden ve popülasyon büyüklüğü net olmadığından belirtilen yan etkilerde sıklıkları ve nedensel ilişkileri belirlemek mümkün değildir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Oral ödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Yüz ödemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Faringeal ödem, boğazda daralma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Raş, lökositoklastik vaskülit.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Proton pompası inhibitörleri

ATC Kodu: A02BC

Dekslansoprazol proton pompa inhibitörüdür ve gastrik parietal hücrede (H⁺, K⁺)-ATPaz spesifik inhibisyonu ile gastrik asit sekresyonunu baskılar. Proton pompasına spesifik etki ederek asit oluşumunun son aşamasını bloke eder.

Aktisekretör aktivite

Sağlıklı olgulara deklansoprazol 60 mg (n=20) veya lansoprazol 30 mg (n=23) 5 gün boyunca günde bir kez uygulanmış ve çoklu doz çapraz kol çalışmasında 24 saatlik intragastrik pH değerlendirilmiştir. Dekslansoprazol 60 mg ile ortalama intragastrik pH 4.55,

intra-gastrik pH >4 zaman (saat) yüzdesi %71 (17 saat); lansoprazol 30 mg ile ortalama intra-gastrik pH 4.13, intra-gastrik pH >4 zaman (saat) yüzdesi %60 (14 saat) gözlenmiştir.

Serum gastrin etkileri

Serum gastrin konsantrasyonları yaklaşık 3460 hastada 8 hafta ve 1023 hastada 6-12 aya kadar dekslansoprazol kullanımı sonrasında değerlendirilmiştir. Açlık gastrin konsantrasyonları tedavi öncesindeki değerlere göre artış göstermiştir. Altı aydan daha uzun süre tedavi gören hastalarda ortalama serum gastrin seviyeleri tedavinin ilk 3 ayında artmış, ve tedavi süresince stabil kalmıştır. Ortalama serum gastrin seviyeleri tedavi kesilmesinden 1 ay sonra tedaviden önceki değerlerini tekrar almıştır.

Enterokromafin hücre benzeri etkiler

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

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

Kardiyak repolarizasyon üzerine etkisi

Deks-lansoprazolün uzamış QT/QTc aralığına etkisi sağlıklı yetişkin olgularda değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, deks-lansoprazol 90 mg veya 300 mg kardiyak repolarizasyonunu geciktirmemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pozitif kontroller (moksifloksasin) istatistiksel olarak anlamlı daha büyük ortalama maksimum ve zaman ortalamalı QT/QTc aralığı gözlenmiştir.

Eroziv özofajit iyileşmesi

İki çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü, randomize, 8 haftalık bir çalışma endoskopik olarak doğrulanmış eroziv özofajiti olan hastalarda yürütülmüştür. Hastalık şiddeti Los Angeles Derecelendirme Sistemi'ne göre yapılmıştır. Hastalar deks-lansoprazol 60 mg/gün, deks-lansoprazol 90 mg/gün veya lansoprazol 30 mg/gün almak üzere randomize edilmişlerdir. Yaş aralığı 18-90 olan, %54 erkek olmak üzere toplamda 4092 hasta katılmıştır. Los Angeles Sınıflandırması'na göre hastaların %71'inde hafif dereceli eroziv özofajit (Derece A ve B) ve %29'unda orta şiddetli eroziv özofajit (Derece C ve D) mevcuttur.

4 ve 8 haftalık tedavi sonrasında eroziv özofajit iyileşme oranları^a tabloda verilmiştir.

Tablo:

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

GA: Güven aralığı

^aHam verilere göre değerlendirilmiştir, eroziv özofajit iyileşmeleri endoskopik olarak raporlanmayan ve tedaviyi erken sonlandıran hastalar iyileşmiş olarak kabul edilmemiştir.

^bEn az bir başlangıç endoskopisi olan hastalar

^cPrimer etki son noktası

^dLansoprazole non-inferiyorite göstermiş

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

Eroziv özofajit iyileşmesinin korunması

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

Tablo: 6 ayda eroziv özofajit iyileşmesinin korunma oranı^a

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

^aHam verilere göre değerlendirilmiştir, relapsları endoskopik olarak raporlanmayan ve tedaviyi erken sonlandıran hastalarda relapsın görüleceği düşünülmüştür.

^bEn az bir başlangıç endoskopisi olan hastalar

^cPlaseboya karşılık istatistiki olarak anlamlılık

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

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

Non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı semptomları

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

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

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

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

^aPlaseboya karşılık istatistiksel olarak anlamlılık

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı olgularda ve semptomatik GERD hastalarında deklansoprazol 30 mg ve 60 mg oral alımını takiben, ortalama Cmaks ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde besin etki çalışmalarında, açlık durumu ile karşılaştırıldığında, deklansoprazol tok karnına verildiğinde Cmaks değeri %12'den %55'e, EAA değeri %9'dan %37'ye artmış ve tmaks değişken değerler göstermiştir. DEXAPOL, aç veya tok karnına alınabileceği gibi, yemek sonrası semptomların iyileşmediği bazı hastalara yemekten önce verilmesi faydalı olabilir.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde deklansoprazol plazma protein bağlanma oranı %96.1-%98.8'dir ve 0.01-20 mcg/mL konsantrasyonundan farklıdır. Semptomatik GERD hastalarında çoklu doz uygulamasını takiben dağılım hacmi 40.3 L'dir.

Biyotransformasyon:

Deklansoprazol yaygın olarak karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ile metabolize olur ve ardından inaktif metabolitleri olan sülfat, glukoronid ve glutation konjugatlarına dönüşür. Oksidatif metabolitleri hidrosilasyonun da dahil olduğu, başlıca CYP2C19 olmak üzere, sitokrom P450 enzim sistemi ile oluşur ve CYP3A4 ile sülfona okside olur.

Eliminasyon:

Dekslansoprazol alımını takiben idrardan değişmeden kalmış dekslansoprazol gözlenmemiştir. 6 erkek olguda ¹⁴C-dekslansoprazol alımını takiben yaklaşık %50.7'si idrarla atılmıştır ve %47.6'sı feçesle atılmıştır. Sağlıklı olgularda 5 günlük 30 mg/gün ve 60 mg/gün alımını takiben klerens sırasıyla 11.4-11.6 L/sa'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı olgularda ve semptomatik GERD hastalarında dekslansoprazol 30 mg ve 60 mg oral alımını takiben, ortalama Cmaks ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

Genç olgularla karşılaştırıldığında, yaşlılarda dekslansoprazol eliminasyon yarı ömrü anlamlı derecede artmıştır; bu fark klinik ilişkili değildir. Genç olgularla karşılaştırıldığında, yaşlı olgularda daha fazla sistemik maruziyet (EAA) gözlenmiştir. Yaşlı olgularda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Renal yetmezlik:

Dekslansoprazol daha çok karaciğerde anaktif metabolitlerine metabolize olur ve oral alımı takiben ana ilaç idrarda kalmamıştır. Bu nedenle, renal yetmezliği olan hastalarda dekslansoprazol farmakokinetiğinin değişmesi beklenmemektedir. Renal yetmezliği olan olgularda çalışma yürütülmemiştir. Ayrıca, lansoprazol farmakokinetiği hafif, orta ve ciddi renal yetmezliği olan hastalarda çalışılmış ve sonuçlar doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermiştir.

Hepatik yetmezlik:

Orta derecede hepatik yetmezliği olan 12 hasta ile yürütülen çalışmada, normal hepatik fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, dekslansoprazol 60 mg tek doz uygulaması sonrası bağlı ve bağlanmayan dekslansoprazol plazma maruziyeti 2 kat daha fazladır. Maruziyetteki farklılık bu iki grup arasındaki protein bağlanımı farkından kaynaklanmamaktadır. Dekslansoprazol alması gereken hafif dereceli hepatik yetmezliği (Child-Pugh Class A) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta dereceli hepatik yetmezliği (Child-Pugh Class B) olan hastalarda DEXAPOL 30 mg düşünülmelidir. Ciddi hepatik yetmezliği (Child-Pugh Class C) olan hastalarda çalışma yürütülmemiştir.

Cinsiyet:

Dekslansoprazol 60 mg tek doz alan sağlıklı 12 erkek ve 12 kadın olguda farmakokinetik parametreleri değerlendirilmiş ve kadınlarda sistemik maruziyet (EAA) daha fazla gözlenmiştir. Cinsiyete göre doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Sıçanlarda lansoprazol ile ayrıca gastrik epitelyum intestinal metaplazi gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda lansoprazol ile ilişkili testiküler interstitiyal hücre adenomlarında artış gözlenmiştir. 15-150 mg/kg (Vücut yüzey alanı temel alındığında insanlar için önerilen lansoprazol dozunun 4-40 katı) alan sıçanlarda bu adenomların insidansı, bu sıçan türü için olan geçmişteki düşük insidansı aşmıştır.

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

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

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

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

Dekslansoprazolün fertilité ve üreme potansiyeline etkisi lansoprazol çalışmaları kullanılarak değerlendirilmiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda lansoprazol 150 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı

temel alındığında insanlar için önerilen dozun 40 katı) dozunun fertilitte ve üreme performansı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Magnezyum oksit (Ağır)

Kroskarmeloz sodyum (Ac-di-sol)

Metelose 4000 SR

Sodyum stearil fumarat

Polivinilpirolidon (P.V.P.K-30)

Hidroksipropilmetil selüloz (HPMC E15)

Hipromelloz Ftalat (HP55S)

Trietil sitrat

Talk

Titanyum Dioksit (E 171)

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

Kapsül kabuğu olarak:

Eritrosin-FD&C Red 3 (E 127)

İndigotin-FD&C Blue 2 (E 132)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Veri mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

28 enterik kaplı mikro tablet içeren kapsül, alü/alü blister folyo ambalaj içerisinde piyasaya sunulmaktadır.

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

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/13

Zeytinburnu/İSTANBUL

Tel: 0 212 482 58 91

Faks: 0 212 482 58 91

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

238/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ