

## 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

Kroskarmelloz 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 aşağıdaki durumlar için yetişkinler ve 12 ile 17 yaş arası ergenler için endikedir:

- eroziv reflü özofajitin tedavisi,
- iyileşmiş eroziv reflü özofajitin korunması ve mide yanmasındaki hafiflemenin korunması
- semptomatik non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı (GORH) ile ilişkili asit regürjitasyonunun ve mide yanmasının kısa süreli tedavisi

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Endikasyon	Önerilen doz	Sıklık
Eroziv reflü özofajitin tedavisi	60 mg	<i>Yetişkinler ve 12 ile 17 yaş arası ergenler</i> 4 hafta boyunca günde bir kez. Bu süre içinde tam olarak iyileşmeyen hastalarda tedavi ikinci bir 4 hafta daha aynı dozda devam ettirilebilir.
İyileşmiş eroziv reflü özofajitin ve mide yanmasındaki hafiflemenin korunması	30 mg	<i>Yetişkinler:</i> Uzun süreli asit baskılaması gereken hastalarda 6 aya kadar günde bir defa.
	30 mg	<i>12 ile 17 yaş arası ergenler</i> Günde bir defa. Mevcut kanıtlar belirli bir tedavi dönemini desteklememektedir. Doktor kararını olguya göre vermelidir.
Semptomatik non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı (GORH)	30 mg	<i>Yetişkinler ve 12 ile 17 yaş arası ergenler</i> 4 haftaya kadar günde bir defa.

### Uygulama şekli:

DEXAPOL, oral yoldan alınmalıdır.

Kapsülün tamamı sıvı ile birlikte bölünmeden yutulmalıdır. Yemekle ya da yemek olmadan alınabilir. (bkz. bölüm 5.2)

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. bölüm 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar düzenli olarak izlenmeli ve maksimum günlük doz 30 mg'dır. Ciddi karaciğer yetmezliği (bkz. bölümler 4.4 ve 5.2), olan hastalarda yürütülmüş çalışma mevcut değildir, dekslansoprazolün bu hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

*12 ile 17 yaş arası ergenler*

#### **Eroziv reflü özofajitin tedavisi**

12 ile 17 yaş arası ergenlerde DEXAPOL'ün pozolojisi yetişkinler ile aynıdır.

#### **İyileşmiş eroziv reflü özofajitin ve mide yanmasındaki hafiflemenin korunması**

12 ile 17 yaş arası ergenlerde DEXAPOL'ün pozolojisi yetişkinler ile aynıdır.

#### **Semptomatik non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı (GORH)**

12 ile 17 yaş arası ergenlerde DEXAPOL'ün pozolojisi yetişkinler ile aynıdır.

*12 yaşından küçük çocuklar*

12 yaşın altındaki çocuklarda DEXAPOL'ün güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Deksansoprazolün klirensinin yaşlılarda az olması nedeniyle, kişinin şartlarına bağlı olarak dozun ayarlanması gerekli olabilir. Zorunlu endikasyonlar olmaması halinde yaşlılarda günlük 60 mg'lık doz aşılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

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

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DEXAPOL kullanımına başlanmadan önce malign gastrik tümör ihtimalinin olmadığından emin olunmalıdır; çünkü dekslansoprazol semptomları maskeleyebilir ve teşhisi geciktirebilir. Biyoyararlanımlarında anlamlı bir düşüşe yol açacağından dekslansoprazolün, emilimin asidik intragastrik pH'a bağlı olduğu atazanovir veya nelfinavir gibi HIV proteaz inhibitörler ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Deksiansoprazol orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Deksiansoprazol ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar için tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Deksiansoprazol gibi proton pompa inhibitörleri de (PPI'lar) dahil olmak üzere herhangi bir nedenle azalan gastrik asidite, gastrointestinal kanalda normalde mevcut olan bakterilerin miktarını artırır. PPI'lar ile tedavi *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Clostridium difficile* gibi etmenlerin neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonların hafifçe artmasına yol açabilir.

1 yılı aşkın tedavi gören hastalar için sınırlı sayıda güvenlilik verisi olması nedeniyle bu hastalarda tedavinin düzenli bir şekilde incelenmesi ve düzenli olarak kapsamlı risk/yarar değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.

##### 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. Gözlemsel çalışmalarda proton pompası inhibitörlerinin genel kırık riskini % 10-40 arasında artırabileceği iddia edilmektedir. Bu artışın bir kısmı başka risk faktörlerinden kaynaklanabilir. 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. Osteoporoz riski olan hastalar mevcut klinik kılavuzlara uygun bir bakım görmeli; yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

##### Hipomagnezemi:

En az üç ay boyunca ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra dekslansoprazol benzeri PPI'larla tedavi gören hastalarda ciddi hipomagnezemi bildirilmiştir. Yorgunluk, hezeyan, konvülsiyonlar, baş dönmesi ve ventriküler aritmi gibi ciddi hipomagnezemi belirtileri oluşabilir; ancak bunlar sinsice başlayabileceği için gözden kaçabilir. Etkilenen birçok hastadaki hipomagnezemi, magnezyum ikamesi ve PPI'nın kesilmesi sonrasında iyileşmiştir. Uzun süreli tedavi görmesi beklenen veya PPI'ları hipomagnezemiye yol açabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) veya digoksin ile birlikte alan hastalar için, sağlık çalışanları PPI tedavisine

başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak magnezyum seviyelerini ölçmeyi düşünmelidir.

Lansoprazol alan hastalarda çok nadiren kolit vakaları bildirilmiştir. Benzer etkiler dekslansoprazol ile beklenebilir. Bu nedenle ciddi ve/veya sürekli diyare durumunda, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

PPI'larla birlikte verildiğinde, metotreksat seviyelerinin bazı hastalarda yükseldiği bildirilmiştir. Yüksek doz metotreksat uygulamasında, dekslansoprazolün geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

#### Vitamin B-12 emilimine etkisi

Deksiansoprazole; hipo- veya aklorhidri'ye bağlı olarak, tüm asid bloklayan ilaçlar gibi vitamin B-12 (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Uzun süreli tedavide veya bağlantılı klinik belirtilerin gözlenmesi halinde, bu durum vücudunda vitamin B-12 deposu azalan veya B-12 emiliminde risk faktörü taşıyan hastalarda göz önüne alınmalıdır.

#### Subakut kütanöz lupus eritematosus (SKLE)

Proton pompası inhibitörleri çok nadiren SKLE vakaları ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle cildin güneşe maruz kalan alanlarında lezyonlar oluşursa ve bunlara artralji eşlik ederse, hasta hemen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu DEXAPOL'ü kesmeyi düşünmelidir. Proton pompası inhibitörü ile yapılan önceki tedavi sonrası gelişen SKLE, diğer proton pompası inhibitörleri ile yapılacak tedavide SKLE riskinin artmasına yol açabilir.

#### Laboratuvar testleriyle etkileşim

PPI kullanımı ile ilişkili olarak serum kromogranin A (CgA) düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Kromogranin A (CgA) düzeyinin artmış olması, nöroendokrin tümörlere yönelik incelemeleri etkileyebilir. Bu etkileşimden kaçınmak için, DEXAPOL tedavisi CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulmalıdır (bkz. bölüm 5.1). CgA ve gastrin seviyeleri, ilk ölçümden sonra referans aralığına dönmezse, ölçümler proton pompası inhibitörü tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra tekrarlanmalıdır.

#### Sodyum:

Her bir DEXAPOL enterik kaplı mikrotabllet içeren kapsül, 1 mmol'den (23 mg) az sodyum içerir, yani esasında sodyum içermez.

#### Lesitin (soya):

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

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

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

##### Diğer tıbbi ürünlerin deklansoprazol üzerindeki etkileri

CYP2C19 ve CYP3A4'ün deklansoprazolün metabolizmasına dahil olduğu gösterilmiştir.

##### *CYP2C19'ü inhibe eden tıbbi ürünler*

CYP2C19 inhibitörleri (fluvoksamin gibi) deklansoprazolün sistemik maruziyetini muhtemelen artıracaktır.

##### *CYP2C19 ve CYP3A4'ü indükleyen tıbbi ürünler*

Rifampisin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) gibi CYP2C19 ve CYP3A4'ü etkileyen enzim indükleyicileri deklansoprazolün plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

##### *Diğerleri*

##### **Sükralfat/Antasitler**

Sükralfat/Antasitler deklansoprazolün biyoyararlanımını azaltabilir. Bu nedenle, deklansoprazol bu ilaçlar alındıktan en az 1 saat sonra alınmalıdır.

##### Deklansoprazolün diğer tıbbi ürünler üzerinde etkileri

##### *pH bağımlı emilimi olan tıbbi ürünler*

DEXAPOL, gastrik pH'ın biyoyararlanım için kritik olduğu tıbbi ürünlerin emilimine etki edebilir.

##### **HIV proteaz inhibitörleri**

Biyoyararlanımlarında anlamlı bir düşüşe yol açacağından deklansoprazolün, emilimin asidik intragastrik pH'a bağlı olduğu atazanovir veya nelfinavir gibi HIV proteaz inhibitörler ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz bölüm 4.4).

##### **Ketakonazol, itrakonazol ve erlotinib**

Gastrik asidin varlığı ile birlikte ketakonazol, itrakonazol ve erlotinibin gastrointestinal kanaldan emilimi artar. Deklansoprazol uygulaması ketakonazol, itrakonazol ve erlotinibin sub-terapötik konsantrasyonlarına yol açabilir; bu yüzden kombinasyondan kaçınılmalıdır.

##### **Digoksin**

Deklansoprazol ve digoksinin birlikte verilmesi digoksin plazma seviyelerinde artışa yol açabilir. Bu nedenle digoksinin plazma seviyeleri izlenmeli ve deklansoprazol tedavisine başlarken ve bitirirken gerekli olduğunda digoksin dozu ayarlanmalıdır.

##### *P450 enzimleri tarafından metabolize olan tıbbi ürünler*

İn vitro çalışmalar, DEXAPOL'ün CYP izoformları 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmesinin olası olmadığını göstermiştir. Dolayısıyla, bu CYP enzimleri tarafından metabolize olan tıbbi ürünler ile klinik açıdan anlamlı etkileşim

beklenmemektedir. Ayrıca *in vivo* çalışmalar, DEXAPOL'ün birlikte uygulanan fenitoin (CYP2C9 substratı) veya teofilinin (CYP1A2 substratı) farmakokinetik özellikleri üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Teofilin ile ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında gönüllülerin CYP1A2 genotipleri belirlenmemiştir. *In vitro* çalışmalar DEXAPOL'ün CYP2C19'ü inhibe etme potansiyeli olduğunu göstermiş olsa da, aslen CYP2C19 kapsamlı ve metabolize edici ara maddeler hakkında yapılan bir *in vivo* ilaç-ilaç etkileşimi çalışması DEXAPOL'ün diazepamın (CYP2C19) farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini göstermiştir.

#### Takrolimus

DEXAPOL ve takrolimusun eşzamanlı uygulaması takrolimusun (bir CYP3A ve P-glikoprotein [P-gp] substratı) plazma konsantrasyonlarını, özellikle CYP2C19'ün orta seviye veya zayıf metabolizörleri olan organ nakli hastalarında artırabilir. Dekslansoprazolün eş zamanlı tedavisi başlatıldığında veya bitirildiğinde takrolimus plazma konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilir.

#### Varfarin

Bir çalışmada DEXAPOL ve varfarinin birlikte uygulanması varfarinin farmakokinetik özelliklerinde veya Uluslararası Normalize Oranında (INR) plasebo ile varfarinin birlikte uygulanmasına kıyasla anlamlı bir fark yaratmamıştır. Ancak eş zamanlı olarak PPI ve varfarin alan hastalarda, INR ve protrombin süresinin arttığı bildirilmiştir. PPI'lar ve varfarin ile tedavi edilen hastaların, özellikle eş zamanlı tedaviyi başlatırken veya bitirirken INR ve protrombin süresindeki artışlar açısından izlenmeleri gerekebilir.

#### Klopidogrel

Bir çalışma sağlıklı gönüllülere deklansoprazol (günde bir kez 60 mg) ve klopidogrel 75 mg'in eş zamanlı olarak verilmesinin aktif klopidofrel metabolitine maruziyette bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (EAA'da yaklaşık %9 azalma ve Cmaks'da yaklaşık %27 azalma). Deklansoprazolün eş zamanlı verilmesinin klopidogrelin farmakodinamik özellikleri üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Onaylanmış DEXAPOL dozu ile verildiğinde klopidogrelin doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Metotreksat

Vaka raporları, basılı popülasyon farmakokinetik çalışmaları ve geriye dönük analizler, PPI'lar ve metotreksatın eş zamanlı uygulanmasının (aslen yüksek dozda; bkz metotreksat reçeteleme bilgileri) metotreksatın veya onun metaboliti hidrosimetotreksatın serum seviyelerini yükseltebileceği ve uzatabileceğini ve muhtemelen metotreksat toksisitesine yol açabileceğini iddia etmektedir. Bu nedenle, yüksek dozda metotreksat kullanılan durumlarda,

dekslansoprazolün geçici olarak kesilmesi düşünülmalıdır. Ancak yüksek dozda metotreksatın PPI'larla ilaç etkileşimine dair resmi çalışma yapılmamıştır.

#### *P-glikoprotein tarafından taşınan tıbbi ürünler*

Lansoprazolün in vitro olarak taşıyıcı protein P-gp'yi inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Benzer etkiler dekslansoprazol ile beklenebilir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

#### *Diğerleri*

Deksलansoprazolün steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ile klinik açıdan anlamlı bir etkileşimi olduğu gösterilmemiştir ancak resmi etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **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)**

Deksलansoprazol için, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

#### **Gebelik dönemi**

Deksलansoprazolün gebe kadınlardaki kullanımına dair ya hiçbir veri yoktur ya da kısıtlı veri vardır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Önlem amacıyla, gebelik sırasında DEXAPOL kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

#### **Laktasyon dönemi**

Deksलansoprazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar lansaprazolün anne sütünde bulunduğunu göstermiştir.

Yenidoğana/bebeğe yönelik riskler göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin kadın açısından faydası göz önünde bulundurularak emzirmenin bırakılıp bırakılmayacağına veya tedavinin bırakılıp bırakılmayacağına/tedaviye ara verilip verilmeyeceğine karar verilmelidir.



## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda lansaprazol uygulamasının ardından üreme yeteneğinde azalma olduğuna dair herhangi bir kanıt rastlanmamıştır (bkz bölüm 5.3). Benzer sonuçlar dekslansoprazol ile beklenebilir.

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

Baş dönmesi, vertigo, görme bozuklukları ve uyuklama gibi advers ilaç reaksiyonları oluşabilir (bkz. bölüm 4.8.). Bu koşullar altında tepki verme becerisi azalabilir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### Güvenlilik profili özeti

#### Yetişkinler

Klinik çalışmalarda 30 mg'lık dozdaki dekslansoprazol, 1 yıla varan bir süre boyunca tedavi görmüş hastalarda güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmalarda dekslansoprazol tedavisi ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar hafif veya orta seviyede, genel insidansı ise plasebo ve lansoprazola benzerdir. En çok bildirilen advers reaksiyonlar diyare, karın ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı, karında rahatsızlık, gaz ve kabızlıktır. Bu advers reaksiyonların insidansı cinsiyet, yaş veya ırktan etkilenmemiştir.

#### Advers reaksiyonlar listesi

İstenmeyen ilaç reaksiyonları, sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda sıralanmıştır. Sıklık kategorileri: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ile  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ile  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasındaki istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Otoimmün hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık, , anafilaktik çok

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipomagnezemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon, uykusuzluk

Seyrek: Duyusal halüsinasyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, değişen tat duygusu

Seyrek: Konvülsiyon, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Görme bulanıklığı

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

Seyrek: Vertigo

Bilinmiyor: Sağırılık

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, sıcak basması

### **Solunum, göğüs ve mediasten hastalıkları**

Yaygın olmayan: Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, karın ağrısı, mide bulantısı, , karında rahatsızlık, gaz, kabızlık, fundik bez polipleri (benign)

Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu

Seyrek: Kandidiyaz

### **Hepatobilyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyonu testi

Bilinmiyor: İlaç kaynaklı hepatit

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

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematöz, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

### **Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kalça, el bileği veya omurgada kırık

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

Yaygın olmayan: Asteni, iştah değişiklikleri

### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

*Diyare ağrı ve karın ağrısı*

Faz 3 klinik çalışmalarda, en sık rapor edilen advers reaksiyon, çoğu ciddi olmayan (enfektif diyare haricinde) diyare vakasıdır. Genel olarak, dekslansoprazol tedavisi sırasında advers reaksiyonlar ortaya çıktığı için vaktinden önce çalışmayı bırakan gönüllü sayısı çok azdır (%2,4). Çalışmanın erken bırakılmasına yol açan en yaygın ( $\geq$ %0,5) advers reaksiyonlar diyare, gastrointestinal ve karın ağrılarıdır. Diyarenin ve abdominal ağrının başlangıcının maruziyet süresiyle bir ilgisi olmamakla beraber bu olayların çoğunluğu hafif-orta şiddette olmuştur. Dekslansoprazol dozlarında bu olayların insidansına yönelik doz bağlantılı belirgin hiçbir eğilim gözlemlenmemiştir.

#### *Aşırı duyarlılık*

Pazarlama sonrasında, ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildiren vakalar vardır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları kadınlarda daha sık bildirilmiştir (%74). Şiddetli vakaların çoğu steroidler ve/veya antihistaminikler ve tıbbi ürünün durdurulması ile yönetilmiştir. Stevens-Johnson sendromunun (SJS) ve toksik epidermal nekrolizin (TEN) ciddi reaksiyonları az sayıda hastada rapor edilmiştir.

#### *Hemolitik anemi*

Pazarlama sonrasında yaklaşık dört ile yedi aylık dekslansoprazol 60 mg tedavisinden sonra az sayıda ciddi hemolitik anemi rapor edilmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

12 ile 17 yaş arası ergenler için güvenlilik yetişkinlere benzerdir. 166 ergen hasta ile yapılan klinik çalışmalarda birden fazla hastada oluşan tek advers reaksiyon karın ağrısıdır. Her biri bir hastada oluşan ilave advers reaksiyonlar diyare, ürtiker, ağız kuruluğu ve baş ağrısıdır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); telefon: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda dekslansoprazolün doz aşımı etkileri bilinmemektedir (ancak akut toksisitenin düşük olması muhtemeldir) ve sonuç olarak tedavi talimatları verilememektedir.

Deksansoprazolün önemli doz aşımı ile ilgili ilişkin bildirim olmamıştır. Deksansoprazol 120 mg çoklu kullanımı ve tek doz deksansoprazol 300 mg kullanımı ile ölüme veya ciddi yan etkiye yol açmamıştır. Günde iki defa deksansoprazol 60 mg ile ilişkili olarak ciddi advers reaksiyon olarak hipertansiyon bildirilmiştir. Günde iki defa deksansoprazol 60 mg ile ilişkili olarak gözlemlenen ciddi olmayan advers reaksiyonlar sıcak basması, konfüzyon, orofaringeal ağrı ve kilo kaybıdır.

Aşırı dozdan şüphelenilmesi durumunda, hasta takip edilmelidir. Deksansoprazol hemodiyaliz ile anlamlı şekilde vücuttan atılmaz. Gerekli olan durumlarda gastrik boşaltma, aktif kömür ve semptomatik tedavi önerilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Proton pompası inhibitörleri

ATC Kodu: A02BC06

#### Etki mekanizması

Deksansoprazol, lansoprazolün R-enantiyomeridir. Gastrik parietal hücrede (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPaz'ın spesifik inhibisyonu ile gastrik asit sekresyonunu baskılayan bir proton pompası inhibitörüdür. İnhibisyon, doza bağlı ve geri döndürülebilirdir ve etki gastrik asidin hem bazal hem de stimüle edilmiş sekresyonu için geçerlidir. Deksansoprazol parietal hücrelerde konsantre olur ve asidik ortamda aktif hale gelerek H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz'ın sülfidril grubu ile reaksiyona girer ve enzim aktivitesinin inhibisyonuna neden olur.

#### Farmakodinamik etkiler

##### *Antisekretuar aktivite*

Deksansoprazolün antisekretuar etkileri beş gün boyunca, günde bir kez deksansoprazol 60 mg veya lansoprazol 30 mg alan sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Ortalama intragastrik pH ve % süre (saat) intragastrik pH > 4'ün deksansoprazol 60 mg için 4,55 ve %71 (17 saat), lansoprazol 30 mg için 4,13, ve %60 (14 saat ) olduğu gözlemlenmiştir.

##### *Serum gastrin etkileri*

Hastalarda deksansoprazolün serum gastrin konsantrasyonları üzerindeki etkisi 12 ay kadar süren klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ortalama açlık gastrin konsantrasyonları, deksansoprazol 30 mg ve 60 mg dozlar ile yapılan tedavi sırasında başlangıca kıyasla artış

göstermiştir. Altı aydan uzun süre tedavi gören hastalarda, ortalama serum gastrin seviyeleri tedavinin yaklaşık ilk üç ayında yükselmiş ve tedavinin kalan bölümünde stabil kalmıştır. Ortalama serum gastrin seviyeleri tedavinin kesilmesinden sonraki bir ay içinde tedavi öncesi seviyelere dönmüştür.

Antisekretuar tıbbi ürünler ile yapılan tedavi sırasında, serum gastrin, azalan asit sekresyonuna yanıt olarak yükselir. Ayrıca CgA da azalan gastrik asiditesi yüzünden yükselir. Artan CgA seviyesi nöroendokrin tümörlerin araştırmasına etki edebilir.

Mevcut yayınlanmış kanıtlar proton pompası inhibitörlerinin CgA ölçümlerinden 5 gün ile 2 hafta önce kesilmesi gerektiğini önermektedir. Bunun amacı PPI tedavisi sonrasında sahte şekilde yükselmiş CgA seviyelerinin referans aralığa geri dönmesini sağlamaktır.

#### *Enterokromafin-Benzeri Hücre (ECL) etkileri*

12 aya kadar dekslansoprazol 30 mg, 60 mg veya 90 mg ile tedavi edilen hastalardan elde edilen gastrik biyopsi numunelerinde, enterokromafin-benzeri hücre hiperplazisi bildirimi olmamıştır.

#### *Kardiyak repolarizasyon üzerine etkisi*

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

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

##### *Eroziv reflü özofajitin tedavisi*

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 deksansoprazol 60 mg/gün, deksansoprazol 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 Sınıflandırmasına göre hastaların %71'inde hafif dereceli özofajit, (Derece A ve B) ve hastaları %29'unda orta ile ciddi derecede eroziv özofajiti mevcuttu (Derece C ve D).

Yaşam tablosu analiz yöntemine göre, 8 haftalık tedaviden sonra (birincil) deksansoprazol 60 mg, hastaların % 92,3 - %93,1'ini iyileştirirken lansoprazol 30 mg, hastaların %86,1 - %91,5'ini iyileştirmiştir. Her iki çalışmada da eşdeğerlik gösterilmiştir. İstatistiksel üstünlük, logaritmik sıralama testleri kullanılarak tespit edilememiştir.

Dört haftalık tedaviden sonra (ikincil), yaşam tablosu analiz yöntemine göre dekslansoprazol 60 mg, hastaların % 77,0 - %80,1'ini iyileştirirken lansoprazol 30 mg hastaların %76,5 - %77,0'ını iyileştirmiştir.

Orta ile ciddi derecede eroziv özofajiti olan (ikincil) hastalar için 8. haftada yaşam tablosu iyileşme oranları dekslansoprazol 60 mg için % 88,9, lansoprazol 30 mg için %74,5 olmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,011). İkinci çalışmada 8. haftada yaşam tablosu iyileşme oranları dekslansoprazol 60 mg için % 87,6, lansoprazol 30 mg için %87,7 olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı değildir.

Deksलansoprazol 90 mg incelenmiş olup dekslansoprazol 60 mg'a kıyasla ilave bir klinik fayda sağlamamıştır.

#### *İyileşmiş eroziv reflü özofajitin korunması*

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

Yaşam tablosu yöntemine göre, dekslansoprazol 30 mg ve 60 mg, 6. ayda iyileşmiş eroziv reflü özofajitin korunmasında plaseboya kıyasla (%27,2) istatistiksel olarak daha yüksek oranlar göstermiştir (sırasıyla %74,9 ve % 82,5) (p<0,00001).

İyileşmeden önce daha ciddi derecede eroziv reflü özofajiti (Derece C veya D) olan hastalar için dekslansoprazol 30 mg ve 60 mg, yaşam tablosu yöntemi ile 6 aylık sürdürme açısından plaseboya göre istatistiksel olarak daha yüksek oranlar elde etmiştir.

Deksलansoprazol 30 mg ve 60 mg çalışma tedavisi döneminde mide yanmasının giderilmesinde istatistiksel olarak anlamlı, daha büyük yüzdeler elde etmiştir (p<0,00001). 24 saat boyunca mide yanması yaşanmayan günlerin medyan yüzdesi dekslansoprazol 30 mg için %96,1, dekslansoprazol 60 mg için %90,9, plasebo için ise %28,6'ydı.

Mide yanması yaşanmayan gecelerin medyan yüzdesi oranları 30 mg için %98,9, dekslansoprazol 60 mg için %96,2, plasebo için ise %71,7'ydi.

DEXAPOL 60 mg ve 90 mg'in plasebo ile karşılaştırıldığı ikinci çalışmada (N=451), dekslansoprazol 60 mg iyileşmiş eroziv reflü özofajitin ve mide yanmasındaki hafiflemenin korunması açısından ilk çalışma ile benzer sonuçlar sergilemiştir. Deksलansoprazol 90 mg, deksलansoprazol 60 mg'a göre ilave klinik bir fayda sağlamamıştır.

#### *Semptomatik non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı (GORH)*

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 4 haftalık randomize bir çalışma, başlıca semptomlarla ortaya konulan semptomatik GORH 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 dekslansoprazol 30 mg/gün, dekslansoprazol 60 mg/gün veya plasebo almak üzere gruplandırılmıştır. Yaşları 18-86 arasında olan, %71'i kadın olmak üzere toplam 947 hasta katılmıştır.

4 hafta boyunca günlük kayıtlar ile değerlendirildiği üzere dekslansoprazol 30 mg'ın sağladığı ve 24 saat boyunca mide yanması yaşanmayan günlerin ve mide yanması yaşanmayan gecelerin yüzdesi (sırasıyla %54,9 ve %80,8), plaseboya (sırasıyla %18,5 ve %51,7) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksektir. 4 haftalık tedavi boyunca dekslansoprazol 30 mg alan hastalarda 24 saatlik periyotlarda mide yanması yaşamayanların yüzdesi plasebo alan hastalardakine göre daha yüksektir. Dekslansoprazol 60 mg incelenmiş olup dekslansoprazol 30 mg'a göre ilave bir klinik fayda sağlamamıştır.

Geceleri mide yanması geçmişi olan ve randomizasyonun hemen öncesindeki 7 gecenin en az 3'ünde GORH ile ilişkili uyku rahatsızlıkları yaşamış hastalar ile ikinci bir çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize 4 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Hastalar günlük olarak dekslansoprazol 30 mg veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Yaşları 18 ile 66 arasında değişen (medyan yaşı 45) ve %63,9'u kadın olan toplam 305 hasta katıldı. 4 hafta boyunca günlük kayıtlar ile değerlendirildiği üzere, dekslansoprazol 30 mg'ın sağladığı mide yanması yaşanmayan gecelerin yüzdesi (%73,1), plaseboya (%35,7) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksektir.

Çok merkezli tek kör olan üçüncü çalışmaya ise semptomatik GORH geçmişi olan 178 hasta katılmıştır. Günde iki defa dekslansoprazol dışında bir PPI aldıkları hazırlık dönemi sırasında semptomları kontrol altında olan hastalar, bu dönemi takiben 6 hafta boyunca kör olarak dekslansoprazol 30 mg (sabah) ve plasebo (akşam) almıştır. Kontrol altında terimi, hem 6 haftalık hazırlık döneminin hem de tedavi döneminin son 4 haftası sırasında mide yanması dönemlerinin haftalık  $\leq 1$  olması anlamına gelir. Toplam 142 hasta analize dahil edilmiştir. Yaşları 22 ile 90 arasında değişen (medyan yaş 53) bu hastaların %56'sını kadınlar teşkil etmektedir. Günde iki defa PPI tedavisinden günde bir defa dekslansoprazol 30 mg verilen tedaviye geçildikten sonra, hastaların %88'inin mide yanması kontrol altında kalmıştır.

### Pediyatrik popülasyon

#### *Eroziv reflü özofajitin tedavisi, iyileşmiş eroziv reflü özofajitin ve mide yanmasındaki hafiflemeinin korunması*

En az 3 ay boyunca belgelenmiş GORH geçmişi ve endoskopik olarak eroziv reflü özofajiti olan 62 ergen hasta, çok merkezli 24 haftalık bir çalışmada güvenilirlik ve etkililiği değerlendirmek üzere 8 hafta boyunca günde bir kere dekslansoprazol 60 mg ile tedavi edilmiştir. Yaşları 12 ile 17 arasında değişen (medyan yaşı 15) bu hastaların %61'ini erkekler teşkil etmektedir. Los Angeles Sınıflandırmasına göre eroziv reflü özofajit olan hastalarının %96,8'inin hafif dereceli eroziv reflü özofajit vardır (Derece A ve B) ve tedaviden önce hastaların %3,2'sinde orta ile ciddi derecede reflü eroziv özofajit vardır (Derece C ve D). 8 haftaya kadar olan tedavi için ergenlerde eroziv reflü özofajitin iyileşme oranı %87,9 ile yetişkinlerdekine benzerdir.

Tedavinin ilk 8 haftasında sonra iyileştiği endoskopik olarak teyit edilmiş eroziv reflü özofajit hastaları, ilave 16 hafta boyunca günde bir kere olacak şekilde dekslansoprazol 30 mg veya plasebo tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. Endoskopi ile teyit edildiği üzere, 30 mg dekslansoprazol ile tedavi edilen hastaların yüzde seksen ikisi dört aylık tedavi dönemi içinde iyileşmiş kalırken, bu oran plasebo için %58'dir.

16 haftalık koruma dönemi boyunca, 24 saat boyunca mide yanması olmayan dönemlerin medyan yüzdesi, dekslansoprazol 30 mg alanlar için %86,6 iken, plasebo alanlar için %68,1'dir.

İyileşmenin ve mide yanmasındaki hafiflemeinin korunmasına ilişkin sonuçlar yetişkinlerdekine benzerdir.

#### *Semptomatik non-eroziv GORH*

Semptomatik, non-eroziv GORH hastası 104 ergen, kontrolsüz, açık etiketli, çok merkezli çalışmada güvenilirlik ve etkililiği değerlendirmek üzere 4 hafta için günde bir kere dekslansoprazol 30 mg ile tedavi edilmiştir. Taramanın en az 3 ay öncesinde kayıt altına alınmış GORH semptomları geçmişi olan hastalar, tarama sırasında yedi günün en az üçünde mide yanması yaşadıklarını rapor etmekle birlikte, endoskopi ile teyit edildiği üzere özofajiyal erozyona rastlanmamıştır. Yaşları 12 ile 17 arasında değişen (medyan yaşı 15) hastaların %70'i kadındır. 4-haftalık tedavi dönemi boyunca, 24 saat boyunca mide yanması yaşanmayan dönemin medyan yüzdesi yetişkinlerdekine benzer şekilde %47,3'tür.



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

DEXAPOL formülasyonu çift salımlı teknolojiye dayanarak geliştirilmiştir. Deksansoprazol plazma konsantrasyonu-zaman profilinde iki pik gözlenmektedir. İlk pik, uygulamadan 1-2 saat sonra görülür ve onu takip eden ikinci pik uygulama sonrasında 4-5 saat içinde görülür.

### Emilim:

Sağlıklı olgularda DEXAPOL 30 mg veya 60 mg oral alımı takiben, deksansoprazolün ortalama  $C_{max}$  ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır. Pik plazma seviyeleri 4 ile 6 saat içinde oluşur.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Deksansoprazol yaygın olarak karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ile metabolize olur ve ardından inaktif metabolitleri olan sülfat, glukuronat ve glutation konjugatlarına dönüşür. Oksidatif metabolitleri hidroksilasyonun da dahil olduğu, başlıca CYP2C19 olmak üzere, sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi ile oluşur ve CYP3A4 ile sülfona okside olur. CYP2C19, CYP2C19 substratlarının metabolizmasında üç fenotip gösteren bir polimorfik karaciğer enzimidir: kapsamlı metabolize ediciler (\*1/\*1), orta seviye metabolize ediciler (\*1/mutant) ve zayıf metabolize ediciler (mutant/mutant). Deksansoprazolün sistemik maruziyeti genelde orta seviye ve zayıf metabolize edicilerde yüksektir. Deksansoprazol, CYP2C19 metabolizörünün durumundan bağımsız olarak plazmada dolaşan majör bir bileşendir. CYP2C19 orta seviye ve kapsamlı metabolize edicilerde, en önemli plazma metabolitleri 5-hidroksi deksansoprazol ve onun glukuronat konjugatıdır; CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde ise deksansoprazol sülfon majör plazma metabolitidir.

### Eliminasyon:

Deksansoprazol alımını takiben idrardan değişmeden kalmış deksansoprazol gözlenmemiştir. 6 erkek olguda <sup>14</sup>C-deksansoprazol 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'dir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı olgularda ve semptomatik gastroözofajiyal reflü hastalarında (GORH) deksansoprazol 30 mg ve 60 mg oral alımını takiben, ortalama  $C_{max}$  ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır. Yaklaşık 1 ile 2 saatlik tahmini terminal eliminasyon yarılanma

ömrü olan dekslansoprazolün farmakokinetik özellikleri hem doza hem de süreye bağlıdır. Bu nedenle, kararlı haldeki tek ve çoklu dozların günde bir kez uygulanmasının ardından Cmaks ve EAA'nın aldığı benzer değerlerin de kanıtladığı üzere, dekslansoprazol günde bir kez verildikten sonra dekslansoprazol etkin madde birikiminin hiç olmadığı ya da çok az olduğu gözlemlenmiştir.

#### Yiyeceklerin Etkisi

DEXAPOL, yiyecekler veya yiyeceklerin zamanı dikkate alınmadan kullanılabilir. Dekslansoprazol alan sağlıklı gönüllüler ile yapılan yiyecek etkisi çalışmalarında tokluk durumunda Cmaks'ta artışlar açlık durumuna göre %12 ile %55 arasında EAA'da artışlar ise açlık durumuna göre % 9 ile %37 arasında değişiklik göstermiştir. Ancak intragastrik pH'a ilişkin anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir. İlave bir çalışma; kahvaltı, öğlen yemeği, akşam yemeği yenmeden veya akşam atıştırması yapılmadan önce uygulanan 60 mg dekslansoprazolün dekslansoprazol maruziyeti veya 24 saatlik intragastrik pH kontrolü üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaşlılarda:

Tek bir oral dekslansoprazol 60 mg dozu alan erkek ve kadın gönüllülerden oluşan bir çalışmada, dekslansoprazolün terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaşlı gönüllülerde, genç gönüllülere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu (sırasıyla 2,23 ve 1,5 saat). Ayrıca dekslansoprazol, genç gönüllülere göre yaşlı gönüllülerde daha yüksek sistemik maruziyet (EAA) sergilemiştir (%34,5 daha yüksek). Bu farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir. Zorunlu klinik endikasyonlar olmaması halinde yaşlılarda günlük 60 mg'lık doz aşılmamalıdır.

##### Renal yetmezlik:

Deklansoprazol 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.

##### Hepatik yetmezlik:

Orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalar ile yürütülen çalışmada, normal hepatik fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, dekslansoprazol 60 mg tek doz uygulaması sonrası bağlı ve bağlanmayan dekslansoprazol plazma maruziyeti (EAA) 2 kat daha fazladır. Maruziyetteki farklılık bu iki grup arasındaki protein bağlanımı farkından kaynaklanmamaktadır. Dekslansoprazol alması gereken hafif dereceli hepatik yetmezliği olan

hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda çalışma yurutulmemiştir, bu hastalarda dekslansoprazol kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz bolum 4.4).

#### Pediyatrik populasyon:

Dekslansoprazolun farmakokinetik ozellikleri cok merkezli bir çalışmada yaşları 12 ile 17 arasında değişen ve semptomatik GORH'si olan 36 hastada incelenmiştir. Hastalar 7 gun boyunca gunluk olarak dekslansoprazol 30 mg veya 60 mg alacak şekilde randomize edilmiştir. Ergenlerde, dekslansoprazol ortalama Cmaks'ı yetişkinlere ait ortalama Cmaks değerinin % 81'i ile % 105'i; ortalama EAA, yetişkinlere ait ortalama EAA değerinin % 78'i ile %88'i ve ortalama CL/F yetişkinlere ait ortalama CL/G değerinin % 112'si ile %132'si arasındadır. Genel olarak, yaşları 12 ile 17 arasında değişen hastalarda dekslansoprazolun farmakokinetik ozellikleri sağlıklı yetişkinlerde gozlemlenenlere benzerdir.

#### Cinsiyet:

Dekslansoprazol 60 mg tek doz alan sağlıklı erkek ve kadın olguda farmakokinetik parametreleri değerlendirilmiş ve kadınlarda sistemik maruziyet (EAA) daha fazla (%42,8) gozlenmiştir. Cinsiyete gore doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **5.3. Klinik oncesi guvenlilik verileri**

Klinik dişı veriler, guvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, ureme ve gelişim toksisitesi konvansiyonel guvenlilik çalışmaları temelinde insanlar için ozel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Lansoprazol, R- ve S-enantiyomerlerinin rasemik bir karışımıdır. İnsanlarda ve hayvanlarda lansoprazolun verilmesinden sonra, plazmada dolaşan ana bileşen lansoprazolun R-enantiyomeri olan dekslansoprazoldur. Bu nedenle dekslansoprazolun karsinojenik potansiyeli, mevcut lansoprazol çalışmaları kullanılarak değerlendirildi.

Sıçan karsinojenite çalışmalarında, lansoprazol asit sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle doz ile ilişkili gastrik ECL hucre hiperplazisi ve hipergastranemi ile ilişkili ECL hucre karsinoidleri uretmiştir. Bağırsak metaplazisi yanında testislerde Leydig hucre hiperplazisi ve iyi huylu Leydig hucre tumorleri de gozlemlenmiştir. 18 aylık tedavi sonrasında retinal atrofi gozlemlenmiştir. Bu, maymunlar, kopekler veya farelerde gozlemlenmemiştir.

Farelerde yapılan karsinojenisite çalışmalarında, doza bağımlı mide ECL hucre hiperplazisi, karaciğer tumorleri ve testis anomalisi geliştiği gozlenmiştir.

Bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Lansoprazol, Ames testinde ve in vitro insan lenfosit kromozom anomalisi testinde pozitifdir. Lansoprazol, ex vivo sıçan hepatositi programlanmamış DNA sentezi (UDS) testinde, in vivo fare mikronükleus testinde veya sıçan kemik iliği hücresi kromozom anomalisi testinde genotoksik değildir.

Dekslansoprazol, Ames testinde ve Çin Hamsteri akciğer hücreleri ile yapılan *in vitro* insan lenfosit kromozom anomalisi testinde pozitifdir. Dekslansoprazol, in vivo fare mikronükleus testinde negatiftir.

İnsanlar için tavsiye edilen maksimum deklansoprazol dozunun (günde 60 mg) yaklaşık 9 katına kadar oral deklansoprazol dozu verilen tavşanlarla, vücut yüzey alanına (BSA) göre yapılan bir üreme çalışması, deklansoprazol nedeniyle fetüsün zarar gördüğüne dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır. Ayrıca, insanlar için tavsiye edilen lansoprazol dozunun 40 katına kadar oral lansoprazol dozu verilen gebe sıçanlarla, BSA'ya göre yapılan üreme çalışmaları ve insanlar için tavsiye edilen lansoprazol dozunun 16 katına kadar oral lansoprazol dozu verilen gebe tavşanlarla, BSA'ya göre yapılan üreme çalışmaları lansoprazol nedeniyle doğurganlığın bozulduğuna veya fetüsün zarar gördüğüne dair herhangi bir kanıt ortaya koyamamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Krospovidon

Magnezyum oksit (Ağır)

Kroskarmelloz sodyum (Ac-di-sol)

Metelose 4000 SR

Sodyum stearil fumarat

Polivinilprolidon (PVPK-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 (kapsülde; sığır kaynaklı)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Veri mevcut değildir.

## **6.3. Raf mr**

24 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

28 enterik kaplı mikro tablet içeren kapsül, al/al blister ambalaj içerisinde piyasaya sunulmaktadır.

## **6.6. Beğeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

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**

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Őirketi

Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11

Ümraniye, İstanbul

Tel: 216-633 78 00

Faks: 216-633 78 78

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

2015/217

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

İlk ruhsat tarihi : 24.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**