

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUOLANS 15/30 mg SR kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

15 mg lansoprazole eşdeğer lansoprazol %8,5 pellet

30 mg domperidona eşdeğer domperidon %40 pellet

Yardımcı maddeler:

Şeker	64,298 mg
Sukroz	62,07 mg
Disodyum hidrojen fosfat	0,952 mg
Mannitol (E421)	26,586 mg
Metil paraben sodyum	0,0176 mg
Propil paraben sodyum	0,003 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kullanımı:

Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH):

Gastro özofageal reflü hastalığında önerilen doz günde bir defa DUOLANS 15/30 mg SR kapsüldür. Ortalama tedavi süresi 4-8 haftadır. Gereken durumlarda doz DUOLANS 30/30 mg SR kapsüle yükseltilebilir.

Erozif Özofajit:

Erozif özofajitte önerilen doz günde bir defa DUOLANS 15/30 mg SR kapsüldür. Ortalama tedavi süresi 4-8 haftadır. 8 haftalık tedaviye yanıt vermeyen reflü özofajitli hastalarda 8 haftalık ek bir tedavi uygulanabilir. Gereken durumlarda doz DUOLANS 30/30 mg SR kapsüle yükseltilebilir.

12-17 yaş arası pediyatrik hastalarda kullanımı:

Semptomatik Gastroözofageal Reflü Hastalığının Kısa Süreli Tedavisi:

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

Erozif Özofajitin Kısa Süreli Tedavisi

12-17 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen doz günde bir defa DUOLANS 15/30 mg SR kapsüldür. Tedavi süresi 8 haftadır. Gereken durumlarda doz DUOLANS 30/30 mg SR kapsüle yükseltilebilir.

DUOLANS'ın içeriğindeki Domperidon'un önerilen maksimum dozu 80 mg'dır.

Uygulama şekli:

DUOLANS ağızdan kullanım içindir.

DUOLANS kapsüller, günde bir defa kahvaltıdan en az 30 dakika önce alınmalıdır.

Hastalar kapsüllerin açılmaması, çiğnenmemesi ve ezilmemesi konusunda uyarılmalıdır.

Kapsüller bir bardak su ile bir bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

DUOLANS'ın içeriğindeki domperidonun eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, DUOLANS günde bir defa kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi alan hastalar düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

DUOLANS orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.). Ancak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda lansoprazolün klerensi azaldığı için hastaya göre doz ayarlaması yapılabilir. Klinik endikasyon gerektirmedikçe DUOLANS'ın içeriğindeki lansoprazolün günlük dozu 30 mg'ı geçmeyecek şekilde verilmelidir. DUOLANS'ın içeriğindeki domperidon, erişkinlerde ve çocuklarda mümkün olduğunca etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.). Bazı epidemiyolojik çalışmalar domperidonun, ciddi ventriküler aritmi ya da ani kardiyak ölüm riskinde artışla ilişkilendirilebildiğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu risk, 60 yaş üzeri hastalarda ya da günde 30 mg'dan fazla doz alanlarda daha yüksek olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DUOLANS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Lansoprazol'e, domperidona veya DUOLANS içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma) olan hastalarda,
- Orta ya da ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Bkz. Bölüm 5.2.),
- Gastro-intestinal kanama, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite artışının tehlikeli olabileceği durumlarda.

DUOLANS atazanavir ile birlikte alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lansoprazol

Lansoprazol tedavisi gastrik malignite belirtilerini maskeleyebilir. Bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce gastrik malignite olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

Lansoprazol orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.).

Lansoprazol kaynaklı düşük gastrik asiditenin, sindirim sisteminde hali hazırda bulunan bakteri sayısında artışa sebep olması beklenebilir. Lansoprazol ile tedavi *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1.).

Gastro-duodenal ülser şikayeti olan hastalarda, etiyolojik bir faktör olarak *H.pylori* enfeksiyonu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Lansoprazol, *H.pylori* eradikasyonunun tedavisi için antibiyotiklerle kombine olarak kullanılıyorsa, ayrıca bu antibiyotiklerin de ürün bilgileri takip edilmelidir.

Bir yıldan daha uzun süredir idame tedavisi alan hastalar için sınırlı güvenlik verileri olduğundan bu hastaların tedavileri düzenli olarak incelenmeli ve kapsamlı bir risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Lansoprazol kullanan hastalarda çok nadir kolit vakalarına rastlanmıştır. Bu yüzden, şiddetli ve/veya sürekli diyare vakalarında tedavinin sonlandırılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Peptik ülser tedavisinde, sürekli NSAİ ilaç tedavisi alma ihtiyacı olan yüksek riskli hastalarda (örn.; geçmiş gastrointestinal kanama, perforasyon veya ülser, ilerlemiş yaş, üst GI advers etkileri ihtimalini artırdığı bilinen ilaçlarla [örn.; kortikosteroidler veya antikoagülanlar] birlikte kullanım, ciddi bir eşzamanlı hastalık faktörü varlığı veya önerilen NSAİ ilacın maksimum dozlarının uzun süreli kullanımı) kontrollü olunmalıdır.

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 verilmeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitörizasyon

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

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 DUOLANS almakta olan annelerin çocuklarını emzirmesi önerilmemektedir.

Bebeklerde kullanımı:

Nörolojik yan etkiler nadirdir (Bkz. Bölüm 4.8.). Yaşamın ilk aylarında metabolik fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri henüz tam olarak gelişmediği için küçük çocuklarda nörolojik yan etki riski daha yüksektir. Doz aşımı çocuklarda ekstrapramidal semptomlara neden olabilir, ancak diğer nedenler de göz önüne alınmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı

Domperidon eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında günde bir kez olacak şekilde kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi alan hastalar düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı

QTc aralığını uzatan oral ketokonazol, eritromisin veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

Kardiyak etkiler

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, domperidonun ani kardiyak ölüm veya ciddi ventriküler aritmi riskinde artmayla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu risk günde 30 mg'dan daha fazla oral doz alan ve 60 yaşından büyük hastalarda daha yüksek olabilir. DUOLANS yetişkin ve çocuklarda en düşük etkili dozda kullanılmalıdır.

DUOLANS'ın QTc aralığını uzatan diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı, kalbin QTc iletim aralıklarında uzamanın mevcut olduğu hastalarda ve konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıklarının altında yatan önemli elektrolit bozuklukları olan hastalarda dikkat gerektirir.

Sodyum / Paraben uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir. İçeriğinde, gecikmiş alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metil paraben sodyum ve propil paraben sodyum bulunmaktadır.

Mannitol uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 26,586 mg mannitol (E421) ihtiva eder; dozu nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

Şeker uyarısı:

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

Sukroz uyarısı:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lansoprazol

Absorpsiyonu pH'a bağımlı olan ilaçlar

Lansoprazol, mide pH'ının biyoyararlanım için kritik olduğu durumlarda ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir.

Atazanavir: Bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde lansoprazolün (günde 60 mg) 400 mg atazanavir ile birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde önemli bir azalmaya neden olmuştur (EAA ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık %90 azalma). Lansoprazol, atazanavir ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Ketokonazol ve itrakonazol: Ketokonazol ve itrakonazolün gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu mide asidi varlığında artar. Lansoprazol kullanımı ketokonazol ve itrakonazolün alt-terapötik konsantrasyonlarına yol açabileceğinden kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Digoksin: Lansoprazol ve digoksinin birlikte kullanımı digoksin plazma seviyelerinde artışa yol açabilir. Bu sebeple lansoprazol ile tedaviye başlanırken ve sonlandırılırken digoksin plazma seviyeleri takip edilmeli ve gerektiğinde digoksin dozu ayarlanmalıdır.

P450 enzimleri ile metabolize olan ilaçlar

Lansoprazol CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Lansoprazolün bu enzim tarafından metabolize edilen ve dar bir teröpötik alanı olan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Teofilin: Lansoprazol teofilinin plazma konsantrasyonunu azaltarak o dozda beklenen klinik etkisini düşürebilir. İki ilacın birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Takrolimus: Lansoprazol ile birlikte kullanımı takrolimusun (bir CYP3A ve P-gp substratı) plazma konsantrasyonlarını artırır. Lansoprazol maruziyeti takrolimusun ortalama maruziyetini %81'e kadar artırır. Lansoprazol ile birlikte tedavi başlatılırken veya sonlandırılırken takrolimusun plazma konsantrasyonlarının takip edilmesi önerilir.

P-glikoprotein ile taşınan ilaçlar

Lansoprazolün *in vitro* taşıyıcı protein P-glikoprotein'i (P-gp) engellediği gözlenmiştir. Bunun klinik uygunluğu bilinmemektedir.

Diğer ilaçların lansoprazol üzerindeki etkileri

CYP2C19'u inhibe eden ilaçlar

Fluvoksamin: Lansoprazolün CYP2C19 inhibitörü fluvoksamin ile birlikte kullanımı sırasında doz azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Lansoprazolün plazma konsantrasyonları 4 katına kadar artar.

CYP2C19 ve CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar

Rifampisin ve *St John's wort* (*Hypericum perforatum*) gibi CYP2C19 veya CYP3A4'ü etkileyen enzim indükleyicileri lansoprazolün serum konsantrasyonlarını belirgin şekilde azaltabilir.

Diğerleri

Sükralfat/Antasitler: Sükralfat/Antasitler lansoprazolün biyoyararlanımını azaltabilir. Bu yüzden lansoprazol, bu ilaçların kullanımından en az 1 saat sonra alınmalıdır. Klinik denemelerde, antasitler lansoprazol ile birlikte kullanılmıştır ve lansoprazolün etkinliğinde değişikliğe dair bir kanıt görülmemiştir.

Lansoprazolün NSAİ ilaçlar ile etkileşimini gösteren önemli klinik bir çalışma yoktur.

Domperidon

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

Domperidon, kanser kemoterapisi ile ilişkili bulantıyı azaltmak için kullanılan bir ilaç, depresyon tedavisinde kullanılan nefazadon ya da aprepitant, kalp problemleri için veya AIDS/HIV, enfeksiyon tedavisi için alınan ilaçlar ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Sağlıklı kişilerde oral ketokonazol veya oral eritromisinle ayrı ayrı yapılan *in vivo* 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, ve farklı zaman noktalarında 1,2-17,5 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9,8 milisaniye uzadığı görülmüştür. Günde dört kez domperidon 10 mg ve günde üç kez eritromisin 500 mg kombinasyonu ise, farklı zaman noktalarında 1,6-14,3 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9,9 milisaniye uzadığı görülmüştür. Domperidonun kararlı durum C_{maks} ve EAA değerleri bu etkileşim çalışmalarında yaklaşık üç kat artmıştır.

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.

QTc'yi uzatan diğer ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Domperidonun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Lansoprazol 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.

Bu sebeple gebelik döneminde lansoprazol kullanımını önerilmemektedir.

Domperidon:

Gebe kadınlarda pazarlama sonrası domperidon kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada üreme toksisitesinin yüksek ve maternal toksisite dozunda varlığını göstermiştir. İnsanlar açısından potansiyel riski bilinmemektedir. Bu nedenle domperidon gebelik sırasında ancak beklenen terapötik yararın doğrulanabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Lansoprazol ve metabolitlerinin deney hayvanlarında anne sütüne geçtiği saptanmıştır ancak insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden, anne sütü alan bebeklerde ciddi yan etkiye yol açma potansiyeli ve hayvan çalışmalarında karsinojenite potansiyeline sahip olduğu saptanmıştır.

Domperidon:

Emziren sıçanlarda ilaç anne sütüne geçmektedir (çoğunluğu metabolitler şeklinde: 2,5 mg/kg oral yolla ve intravenöz uygulandığında elde edilen en yüksek konsantrasyonlar sırasıyla, 40 ng/ml ve 800 ng/ml). Emziren kadınlarda domperidonun anne sütündeki konsantrasyonu plazma konsantrasyonlarının %10-50'sine karşılık gelmekte ve 10 ng/ml'yi geçmesi beklenmemektedir. Önerilen en yüksek doz rejiminde anne sütüne geçen domperidonun toplam miktarının günde 7 µg'dan az olması beklenmektedir. Bu konsantrasyonun yeni doğana zararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu yüzden, DUOLANS kullanan annelerin emzirmeleri önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lansoprazol:

Lansoprazol'un, 150 mg/kg/gün oral dozlarda (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 40 katı) uygulandığı dişi ve erkek sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerine bir etkisi görülmemiştir.

Hamile sıçanlara maksimum 150 mg/kg/gün (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 40 katı) ve hamile tavşanlara 30 mg/kg/gün (vücut yüzey alanına göre önerilen insan dozunun 16 katı) oral dozlarda uygulandığı teratojenite çalışmalarında fertilitenin bozulması veya fetus hasarını gösteren herhangi bir veri saptanmamıştır.

Domperidon:

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DUOLANS'ın içeriğindeki lansoprazolden kaynaklanan baş dönmesi, vertigo, görme bozuklukları ve uyku hali oluşabilir. (Bkz. Bölüm 4.8.). Böyle durumlarda araç ve makine kullanma yeteneği azalabilir. Hastalara araba kullanmaları, karmaşık makineleri çalıştırmaları veya tehlike potansiyeli barındıran başka aktivitelerde bulunmaları tavsiye edilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lansoprazol ve Domperidon etkin maddeleri ile yapılan klinik çalışmalar sonucunda aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Domperidon'un güvenliliği, 31 adet çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada dispepsi, gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH), İritabl Barsak Sendromu (İBS), bulantı ve kusma ya da diğer ilişkili durumları olan 1275 hastada değerlendirilmiştir. Bütün hastalar en az 15 yaşındaydı ve en az 10 mg Domperidon aldılar. Ortalama toplam günlük doz 30 miligram (10-80 mg aralığında) ve ortalama maruz kalma süresi 28 gündü (1-28 gün aralığında). Diyabetik gastroparez, kemoterapiye bağlı ikincil semptomlar veya parkinsonizm çalışmaları dahil edilmemiştir.

Advers ilaç reaksiyonu sıklıkları aşağıdaki kriterlere göre derecelendirilmektedir:

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, karın ağrısı, konstipasyon, kusma, flatulans, ağız veya boğaz kuruması

Seyrek: Glossit, özofagus kandidiyazı, pankreatit, tat alma bozuklukları

Çok seyrek: Kolit, stomatit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

Seyrek: Huzursuzluk, vertigo, parestezi, tremor

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Peteşi, purpura, saç kaybı, eritema multiforma, fotoduyarlılık

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, eozinofili, lökopeni

Seyrek: Anemi

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, Libido kaybı, anksiyete

Seyrek: Insomnia, halüsinasyon, konfüzyon

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzim seviyelerinde artış

Seyrek: Hepatit, sarılık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, kalça, el bileği ya da omurgada kırık (Bkz. Bölüm 4.4.)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, galaktore, meme hassasiyeti

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni, Ödem

Seyrek: Ateş, hiperhidroz, anjiyoödem, anoreksi, impotans

Çok seyrek: Anaflaktik şok

Araştırmalar

Çok seyrek: Kolesterol ve trigliserit seviyelerde artış, hiponatremi

Diyabetik gastroparez dahil ek endikasyonlar ve uzun süre için, domperidonun yüksek dozlarının kullanıldığı 45 çalışmada, advers olayların (ağız kuruluğu dışında) sıklığı oldukça yüksekti. Bu durum prolaktin artışıyla ilişkili farmakolojik olarak tahmin edilebilen olaylar için bilhassa aşıkardı. Yukarıda listelenen reaksiyonlara ek olarak, akatizi, memelerden akıntı, memelerde büyüme, memelerde şişme, depresyon, hipersensitivite, laktasyon bozukluğu ve düzensiz menstruasyon da bildirildi.

Pazarlama sonrası deneyim

Klinik çalışmalar sırasında raporlanan ve yukarıda listelenen advers etkilere ek olarak, pazarlama sonrası deneyimler sırasında aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları raporlanmıştır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyon (anaflaktik şok dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Ajitasyon, sinirlilik hali

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Konvülsiyon, ekstrapramidal bozukluk

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Okülojirik kriz

Kalp hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4.)

Bilinmiyor: Ventriküler aritmi, ani kardiyak ölüm, QTc uzaması

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, anjioödem

Böbrek ve üriner hastalıklar

Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti, amenore

Araştırmalar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testinde anormallik, kan prolaktin seviyesinde artış

Ekstrapiramidal bozukluk başlıca yenidoğanlar ve bebeklerde meydana gelir.

Diğer merkezi sinir sistemi ile ilişkili konvülsiyon ve ajitasyon etkileri de başlıca yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda rapor edilmiştir.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lansoprazol

Lansoprazol doz aşımının insanlar üzerindeki etkileri (akut toksisite düşük olmasına rağmen) bilinmemektedir, bu nedenle tedavisine yönelik talimatlar verilememektedir. Ancak, çalışmalarda lansoprazol oral yolla 180 mg'a kadar ve intravenöz yolla 90 mg'a kadar kullanılmış ve herhangi belirgin bir istenmeyen etki görülmemiştir.

Lansoprazol'un doz aşımında olası semptomlar için Bölüm 4.8.'e bakınız.

Raporlanan bir doz aşımı vakasında 600 mg lansoprazol alan bir hasta hiçbir advers etki göstermemiştir. Sıçanlarda 5000 mg/kg [Vücut yüzey alanına (BSA) göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 1300 katı] ve farelerde 5000 mg/kg'a (BSA'ya göre 30 mg insan dozunun yaklaşık 675,7 katı) kadar uygulanan oral lansoprazol dozları sonucunda hiçbir ölüm vakasına veya klinik bir işarete rastlanmamıştır.

Doz aşımından şüphelenilen durumlarda hasta gözetim altında tutulmalıdır. Lansoprazol hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılmaz. Gerekli hallerde, mide yıkama, aktif kömür ve semptomatik tedavi önerilmektedir.

Domperidon

Belirtiler

Doz aşımı başlıca 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 uygulaması kadar aktif kömür uygulaması da yararlı olabilir. Hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması ve destekleyici tedavi önerilmektedir. Antikolinergikler veya antiparkinson ilaçlar ekstrapiramidal reaksiyonların kontrol edilmesinde yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sindirim sistemi ve metabolizma

ATC Kodu: A02BC03 Lansoprazol (Proton pompası inhibitörü)

A03FA03 Domperidon (Propulsifler)

Farmakodinamik etkiler

Lansoprazol:

Lansoprazol, bir gastrik proton pompası inhibitörüdür. Mide pariyetal hücrelerinin H^+/K^+ -ATPaz enziminin aktivasyonunu inhibe ederek gastrik asit oluşumunun son basamağını engeller. İnhibisyon doza bağlı ve geri dönüşlüdür, hem bazal hem de uyarılmış gastrik asit sekresyonunu etkiler. Lansoprazol pariyetal hücrelerde konsantre halde bulunur ve asidik ortamlarında aktif hale gelir. Bunun üzerine enzim aktivitesinin inhibisyonuna neden olan H^+/K^+ -ATPaz enziminin sülfidril grubu ile reaksiyona girer.

Gastrik asit sekresyonu üzerine etkisi:

Lansoprazol selektif bir pariyetal hücre proton pompası inhibitörüdür. Lansoprazolun tek oral dozu pentagastrin-uyarılmış mide asidi sekresyonunu %80'e yakın inhibe eder. Yedi gün süreyle tekrarlanan günlük uygulamadan sonra gastrik asit sekresyonunda yaklaşık %90 inhibisyon oluşturur. Mide asidinin bazal sekresyonu üzerinde karşılıklı bir etkisi vardır.

30 mg tek doz bazal sekresyonu %70'e kadar indirir ve hastanın semptomları ilk dozdan itibaren düzenli olarak rahatlar. Sekiz günlük tekrarlayan uygulama sonucunda azalma yaklaşık %85'tir. Semptomların hızlı rahatlaması günlük tek kapsül (30 mg) ile elde edilir ve duodenal ülserli hastaların çoğu 2 hafta içinde, gastrik ülser ve reflü özofajiti olan hastaların çoğu 4 hafta içinde iyileşir. Lansoprazol gastrik asiditeyi azaltarak uygun antibiyotiğin *H. pylori*'ye karşı etkin olabileceği ortamı oluşturur.

Lansoprazol 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 hızlandırdığını göstermiştir. Mide sekresyonlarına etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lansoprazol

Emilim:

Lansoprazol, aside dayanıksız bir kimyasal yapıya sahip olması nedeniyle midede kimyasal değişime uğramasının önlenmesi ve sistemik biyoyararlanımının artırılması amacıyla bağırsaktan emilimini sağlayan enterik kaplı formülasyon şeklinde uygulanır.

Dağılım:

Lansoprazol %97 oranında proteine bağlanır. 0,05-5,0 mcg/ml konsantrasyon aralığında plazma proteinlerine bağlanma oranı değişmez.

Biyotransformasyon:

Lansoprazol yüksek oranda karaciğerde metabolize olur; plazmada ölçülebilir miktarlarda iki metaboliti (hidroksillenmiş sülfonil ve sülfon) saptanmıştır. Bu metabolitlerin antisekretuar aktivitesi yoktur veya çok düşüktür. Lansoprazolün pariyetal hücre kanalcıklarında H⁺/K⁺ ATPaz yolu ile asit üretimini engelleyen iki aktif metabolite dönüştüğü düşünülmeyle birlikte, bu metabolitler kanda gösterilememiştir. Bu metabolitler sistemik dolaşımında bulunmaz.

Eliminasyon:

Lansoprazolün eliminasyon yarı-ömrü onun gastrik asit sekresyonunu ne kadar süre inhibe ettiğini yansıtmamaktadır. Plazma eliminasyon yarı-ömrü 2 saatten kısa iken, asit inhibitör etkisi 24 saatten uzun sürer. Yaşlılarda eliminasyon yarı-ömrü 2-3 saattir.

Lansoprazolün oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, idrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Bir çalışmada; ¹⁴C'ün oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, uygulanan radyasyonun yaklaşık 1/3'ü idrarda, 2/3'ü feçeste saptanmıştır. Bu durum lansoprazolün metabolitlerinin anlamlı olarak safra ile atıldığını göstermektedir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

15-60 mg aralığında oral yoldan tek doz uygulanması ile elde edilen maksimum serum konsantrasyonları (C_{maks}) ve eğri altında kalan (EAA) değerleri uygulanan doz ile orantılıdır.

Domperidon

Domperidon polimorfizm göstermektedir.

Emilim:

Domperidon, aç karına oral yolla alındığında, hızla emilerek, 30 ile 60 dakika arasında plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. 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 sodyum bikarbonat oral biyoyararlanımı azaltır. Yemeklerden sonra oral yolla alındığında, doruk plazma seviyesine ulaşma süresi hafifçe uzar ve eğri altında kalan alan (AUC) hafifçe artar.

Dağılım:

Oral yolla alınan domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını arttırmaz; ilk uygulamadan

sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi olan 18 ng/ml ile, iki hafta süre ile günde 30 mg uygulama sonrası, 90 dakika sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi, 21 ng/ml, yaklaşık olarak aynıdır. Domperidon %91-93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Radyoaktif işaretli ilaç ile hayvanlarla yapılan çalışmalarda, dokulara büyük oranda dağıldığı, ancak beyin dokusunda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda, plasentaya az miktarda geçer.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Oral yolla alındığında idrar ile %31, feçes ile %66 oranında atılır. Değişmeden atılan ilaç oranı küçüktür (feçes ile atılanın %10'u, idrar ile atılanın yaklaşık %1'i). Sağlıklı bireylerde oral yolla tek doz alındığında, plazma yarılanma ömrü 7-9 saattir, ancak ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda bu süre uzar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Lansoprazol

Böbrek yetmezliği

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda, 60 mg lansoprazolün uygulanmasının ardından plazma proteinlerine bağlanma oranı %1-1,5 oranında azalmaktadır. Böbrek yetmezliği olanlarda emilimasyon yarı ömrü kısalmış, toplam EAA (serbest ve proteinlere bağlı) değeri azalmıştır. Ancak plazmadaki serbest lansoprazolün EAA değeri böbrek yetmezliği derecesi ile ilişkili değildir, C_{maks} ve T_{maks} değerleri sağlıklı insanlardakine benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği

Değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortalama plazma yarılanma ömrü 1,5 saatten 3,2-7,2 saate kadar uzamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastaların kararlı durumdaki ortalama EAA değerleri %500'e kadar yükselmiştir. Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda lansoprazolün dozu azaltılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda lansoprazolün klerensi azalır ve eliminasyon yarı ömrü %50-100 oranında artar. Yaşlı hastalarda ortalama yarı ömrü 1,9-2,9 saat olduğundan, tekrarlayan dozlarda günde 1 kez uygulanması ile akümüle olmadığı saptanmıştır. Yaşlılarda doruk plazma düzeyleri değişmez.

Pediyatrik popülasyon

Yaşları 1-17 arasında olan çocuklarda 30 kg'ın altında olanlar için 15 mg ve üzerinde olanlar için 30 mg dozla yapılan farmakokinetik değerlendirme yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur. Lansoprazolün 2-3 aylıktan 1 yaşa kadar olan çocuklarda 17 mg/m² vücut yüzey alanı veya 1 mg/kg dozda yapılan araştırmada da maruziyeti yetişkinlerdekine benzerdir. 2-3 aylıktan daha küçük infantlarda, 1,0 mg/kg ve 0,5 mg/kg tek doz ile yetişkinlere kıyasla lansoprazole daha yüksek maruziyet görülmüştür.

CYP2C19'ü zayıf metabolize edenler

CYP2C19 genetik polimorfizm konusudur, popülasyonun %2-6'sında bulunur ve zayıf metabolizörler olarak adlandırılır. Mutant bir CYP2C19 allelinin homozigotudur ve bu nedenle CYP2C19 enziminin fonksiyonu yetersizdir. Lansoprazol maruziyeti, zayıf metabolizörlerde güçlü metabolizörlerdekine birkaç katından fazladır.

Domperidon

Böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin>6 mg/100 ml veya >0,6 mmol/L) domperidon yarıömrü 7,4 saatten 20,8 saate yükselir, fakat plazma ilaç seviyeleri normal böbrek fonksiyonları olan hastalardan daha düşüktür. Çok küçük miktarda (yaklaşık olarak %1) değişmemiş ilaç böbrekle atılır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Karaciğer yetmezliği

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Pugh skor 7-9, Child-Pugh Sınıf B), domperidonun EAA ve C_{maks}'i sağlıklı hastalardan sırasıyla 2,9 ve 1,5 kat daha yüksektir. Serbest fraksiyonu %25 arttırılır ve terminal eliminasyon yarıömrü 15 saatten 23 saate uzar. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar, protein bağlanmasında ya da terminal yarıömürde bir değişiklik olmadan C_{maks} ve EAA'ya dayanarak sağlıklı hastalardan bir miktar daha düşük sistemik maruziyete sahiptirler. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lansoprazol

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrar doz toksisitesi, üreme toksisitesi ve genotoksitite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar üzerine zararlı etkileri olmadığını göstermiştir.

Sıçanlarda yapılan iki karsinojenite çalışmasında lansoprazol, doza bağlı gastrik ECL hücre hiperplazisi ve asit sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak hipergastrinemi ile ilişkili ECL hücre karsinoidleri üretmiştir. Ayrıca Leydig hücre hiperplazisi ve benign Leydig hücre tümörleri ile intestinal metaplazi gözlenmiştir. On sekiz aylık uygulamadan sonra retinal atrofi oluşmuştur. Bu durum maymun, köpek ve farelerde görülmemiştir.

Bu bulguların klinik olarak ilişkisi bilinmemektedir.

Domperidon

In vitro ve *in vivo* elektrofizyolojik çalışmalar domperidonun insanlarda genel olarak orta düzeyde bir riskte QT aralığını uzattığını göstermiştir.

HERG ile transfekte izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerindeki *in vitro* deneylerde, maksimum günlük 20 mg (günde 2 kez) doz verilmesinden sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında, iyon kanalları aracılığıyla mevcut inhibisyon IC50 değerlerine dayanarak, maruz kalma oranları 5 ile 30 kat arasında idi. İzole kardiyak dokulardaki *in vitro* deneylerde, aksiyon potansiyel süresinin uzaması için maruz kalma işaretleri, insanlardaki maksimum günlük dozda (20 mg, günde 2 kez) serbest plazma konsantrasyonlarını aştı. Ancak, *in vitro* proaritmik modellerde (izole Langendorff perfüze kalp) ve *in vivo* modellerde (köpek, hint domuzu, torsades de pointese duyarlı tavşanlar) insanlardaki maksimum günlük dozda (20 mg, günde 2 kez) serbest plazma konsantrasyonlarını 17 kattan daha fazla aştı. Domperidonun, CYP3A4 ile metabolizmasının inhibisyonu varlığında, serbest plazma konsantrasyonları 10 kata kadar çıkabilir. 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

Lansoprazol %8,5 Pellet içeriği;

Sukroz

Mannitol (E421)

Kalsiyum CMC

Disodyum Hidrojen Fosfat

Hafif Magnezyum Karbonat

Şeker

Metil Paraben Sodyum

Propil Paraben Sodyum

Polivinilpirolidon

Tween 80

Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC E5)

HPMC P-55

Talk

Setil Alkol

Titanyum Dioksit (E171)

İzopropil Alkol

Domperidon %40 Pellet içeriği;

Mannitol (E 421)

Şeker

Starch

Polivinilpirolidon

Sarı Demir Oksit (E172)

Etil Selüloz

Kapsül kabuğu olarak;

Jelatin

Indigotine FD&C Blue2 (E132)

Eritrosin FD&C Red3 (E127)

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 ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat: 3

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-mail : info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ