

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELAXİSE 60 mg EC retard tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir enterik kaplı (EC) retard tablet 60 mg dekslansoprazol içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum stearil fumarat	3,00 mg
Kroskarmelloz sodyum	1,20 mg
Lesitin(soya)(E322)	0,126 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı retard tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks enterik kaplı retard tablet şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DELAXİSE, 30 mg lansoprazol ile 8 haftada iyileşmeyen ülserler, gastrinoma ve eroziv özofajit tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, günde bir kez 1 tablettir (60 mg).

Tedavi süresi 8 haftayı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

DELAXİSE, oral yoldan alınmalıdır.

Tabletler bir bardak su ile yutulmalıdır. Tabletler çiğnenmemeli ve kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Dekslansoprazol inaktif metabolitlerine geniş ölçüde karaciğerde metabolize edildiğinden ve deklansoprazolün oral dozunun alımını takiben idrarda ana ilaca rastlanmamasından dolayı, böbrek yetmezliği olan hastalarda deklansoprazolün farmakokinetiğinin değişmesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı hastalarda etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Dekslansoprazol ile yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %11'i 65 yaş ve üzerindedir. Genç ve yaşlı hastaların etkinlik veya güvenilirliğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ve diğer klinik deneyimde geriyatrik ve genç hastaların tedaviye verdiği yanıtlar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DELAXİSE, deklansoprazol veya içerdiği diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DELAXİSE'le semptomatik yanıt gastrik malignite varlığını engellemez.

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 nöbetten 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.

Sodyum uyarısı

Her bir tablet 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder, bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

pH'ya Bağımlı Emilime Sahip İlaçlar

DELAXİSE gastrik asit sekresyonunun inhibisyonuna neden olur. DELAXİSE, 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. Bu nedenle atazanavir, DELAXİSE ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

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

Takrolimus

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

Varfarin

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 DELAXİSE ve varfarin tedavisi alan hastaların INR ve protrombin zamanındaki artışlar için yakından izlenmesi gerekebilir.

Klopidogrel

Dekslansoprazol ve klopidogrel eş zamanlı alan sağlıklı olgularda, klopidogrelin aktif metaboliti veya klopidogrel ile indüklenen trombosit inhibisyonunun maruziyeti üzerine klinik olarak anlamlı herhangi bir etki bildirilmemiştir. DELAXİSE'in onaylanan dozu ile uygulandığında klopidogrel için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Metotreksat

Olgu raporları, yayımlı popülasyon farmakokinetik çalışmaları ve retrospektif analizler PPI'lar ile metotreksatın birlikte uygulanmasının metotreksat ve/veya metaboliti hidrometotreksatın serum düzeylerini artırabilir ve uzatabilir. Bununla birlikte, yüksek doz metotreksat ile PPI'ların ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği herhangi resmi bir çalışma yürütülmemiştir.

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, DELAXİSE 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, dekslansoprazol dozu 30 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanı temel alındığında, insanlar için önerilen dozun yaklaşık 9 katı) kadar artırılmış, fertilitede bozulmalara veya 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. DELAXİSE alan hastaların araç ve makine kullanmalarında bir sakınca yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

Klinik çalışmalar yaygın olarak değişen koşullar altında yürütüldüğünden, klinik çalışmalarda gözlenen ilaca bağlı advers olayların oranları pratikte gözlenen advers olay oranını yansıtmamaktadır ve doğrudan diğer ilacın advers olay oranıyla karşılaştırılamamaktadır.

Dekslansoprazolün güvenilirliği kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarda, en az 6 ay boyunca tedavi edilen 863 hasta ve bir yıl boyunca tedavi edilen 203 hasta dahil 4548 hastada değerlendirilmiştir. Hastaların %54'ü kadın, %85'i beyaz ırktan, %8'i siyah ırktan, %4'ü Asyalı ve %3'ü diğer ırklardan olup yaşları 18-90 arasındadır. Eroziv özofajit, eroziv özofajit iyileşmesinin korunması ve semptomatik gastroözofajiyal reflü hastalığı tedavisi için altı randomize kontrollü klinik çalışma yürütülmüştür. Klinik çalışmada 896 hastaya plasebo, 455 hastaya 30 mg deklansoprazol, 2218 hastaya 60 mg deklansoprazol ve 1363 hastaya lansoprazol 30 mg günde bir kez olmak üzere verilmiştir.

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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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, anarrit, 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, ağrılı dışkılama, proktite, oral parastezi, rektal hemoraj, öğürme.

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, ödem, 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, sinüzit, 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, kas krampları, 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 nevrалji.

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, bursit, santral obezite, akut kolesistit, dehidrasyon, diabetes mellitus, disfoni, burun kanaması, folikülit, gut, herpes

zoster, hiperlipidemi, hipotiroidi, nötrofilde artış, MCHC'de azalma, nötropeni, rektal tenesmus, huzursuz bacak sendromu, somnolans, tonsilittir.

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, pankreatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Yüz ödemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok (acil müdahale gerektirebilir), ekzfoliyatif dermatit, 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: Jeneralize raş, lökositoklastik vaskülit.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Sağırılık

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: İlaça bağlı hepatit

Beslenme ve metabolizma hastalıkları

Bilinmiyor: Hipomagnezemi, hiponatremi

İskelet-kas sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kemik kırığı

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serebrovasküler kaza, geçici iskemik atak

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği

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

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.

Antisekretuar 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 değerlerine geri dönmüştür.

Enterokromafin hücre benzeri etkiler

On iki ay boyunca 30 mg, 60 mg ve 90 mg dekslansoprazol 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, 90 mg veya 300 mg deks-lansoprazol kardiyak repolarizasyonunu geciktirmemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pozitif kontroller (moksifloksasin) istatistiki 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'nde hafif dereceli eroziv özofajit (Derece A ve B) ve %29'nda orta şiddetli eroziv özofajit (Derece C ve D) mevcuttu.

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

Tablo 1: Eroziv Özofajit İyileşme Oranları* : Tüm Derecelerde

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 etkinlik sonlanım 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 2: 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, ancak deklansoprazol 30 mg etkinliğinin üstünde bir yarar sağlamamıştır.

Plaseboyla karşılaştırıldığında, 6 aylık tedavi sonunda dekslansoprazol 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 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.

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

Tablo 3: 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	Deksansoprazol 30 mg	54.9 ^a
310	Plasebo	18.5

^aPlaseboya karşılık istatistiki olarak anlamlılık

Plaseboyla karşılaştırıldığında, dekslansoprazol 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: dekslansoprazol için %38, plasebo için %15; 28. günde hasta yüzdesi: dekslansoprazol için %63, plasebo için %40).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı olgularda ve semptomatik GERD hastalarında dekslansoprazol 30 mg veya 60 mg oral alımını takiben, ortalama C_{maks} ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde besin etkisi çalışmalarında, açlık durumu ile karşılaştırıldığında, dekslansoprazol tok karına verildiğinde C_{maks} değeri %12'den %55'e, EAA değeri %9'dan

%37'ye artmış ve t_{maks} değışken değerler göstermiştir. DELAXİSE, aç veya tok karnına alınabileceği gibi, yemek sonrası semptomların iyileşmediği bazı hastalara yemekten önce verilmesi faydalı olabilir.

Ancak, dekslansaprozol yemekten sonra (%57) uygulandığında açlık durumuna (%64) kıyasla, 24 saatlik doz aralığı boyunca intragastrik pH'nın 4'ün üzerinde olduğu süre yüzdesi, hafif miktarda azalmıştır. Bunun başlıca nedeni dozdan sonraki ilk 4 saat boyunca intragastrik pH'daki yanıtın azalmasıdır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde dekslansoprazol plazma protein bağlanma oranı %96.1-98.8 arasında olup, 0.01-20 mcg/mL arasında konsantrasyondan bağımsızdır. Semptomatik GERD hastalarında çoklu doz uygulamasını takiben görünen dağılım hacmi 40.3 L'dir.

Biyotransformasyon:

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

CYP2C19, CYP2C19 substratlarının metabolizmasında kapsamlı metabolize ediciler (*1/*1), orta metabolize ediciler (*1/mutant) ve zayıf metabolize ediciler (mutant/mutant) olmak üzere üç fenotip sergileyen polimorfik bir karaciğer enzimidir. Dekslansaprozol; CYP2C19 metabolize edicinin durumundan bağımsız olarak plazmadaki major dolaşım bileşenidir. CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde majör plazma metaboliti dekslansaprozol sülfon iken, CYP2C19 orta ve kapsamlı metabolize edicilerindeki majör plazma metaboliti 5-hidroksi dekslansoprazol ve glukuronit konjugatıdır.

Eliminasyon:

Deksansoprazol alımını takiben idrardan değişmemiş dekslansoprazol atılmamıştır. Altı erkek olguda ¹⁴C-dekslansoprazol alımını takiben radyoaktivitenin 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 görünen klerens sırasıyla 11.4-11.6 L/sa'dir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı olgularda ve semptomatik GERD hastalarında dekslansoprazol 30 mg ve 60 mg oral alımını takiben, ortalama C_{maks} 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 olarak ilişkili değildir. Genç olgularla karşılaştırıldığında, yaşlı olgularda daha fazla sistemik maruziyet (EAA) gözlenmiştir. Yaşlı olgularda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Cinsiyet:

Tek doz deksansoprazol 60 mg 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.

CYP2C19 Polimorfizmi:

Orta ve zayıf metabolize edicilerde deksansoprazolün sistemik maruziyeti genellikle daha yüksektir. 30 mg veya 60 mg tek doz deksansoprazol almış olan erkek Japon gönüllülerde

ortalama dekslansoprazol C_{maks} ve EAA değerleri (N= 2-6 kişi /grup) yoğun metabolize edicilere kıyasla orta metabolize edicilerde 2 kat daha yüksek olmuştur; yoğun metabolize edicilere kıyasla zayıf metabolize edicilerde ise ortalama C_{maks} 4 kat daha yüksektir ve ortalama EAA 12 kata kadar daha yüksektir. Bunun gibi bir alışma Kafkas ve Afrika kökenli Amerikalılarda yürütülmemesine rağmen, bu ırklarda da dekslansoprazol maruziyeti CYP2C19 fenotipinden aynı derecede etkilenecektir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deksलansoprazol 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.

Sıanda lansoprazol ile ayrıca gastrik epitelyum intestinal metaplazi gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda lansoprazol ile ilişkili testiküler interstityal 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 ve in vitro insan lenfosit kromozomal aberasyon testi lansoprazol sonuçları pozitif çıkmıştır. Eks vivo sıçan hepatositi programlanmamış DNA sentez testi, in vivo fare mikronükleus testi ve sıçan kemik iliği hücresi kromozom aberasyon testi lansoprazol sonuçları genotoksik bulunmamıştır.

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

Dekslansoprazolün fertilite 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 fertilite ve üreme performansı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Magnezyum Oksit

Kroskarmeloz sodyum

Metolose 4000 SR

Sodyum Stearil Fumarat

Polivinilprolidon K30

Hidroksipropilmetil selüloz E15

Hipromelloz Ftalat

Trietil Sitrat

Talk

Titanyum Dioksit (E171)

Opadry II 85G18490*

* Opadry II 85G18490 içeriği:

Titanyum Dioksit (E171)

Talk

Lesitin (soya)(E322)

Makrogol(E1521),

Polivinil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 Enterik Kaplı Retard Tablet Alü/Alü Blister ambalaj içerisinde kullanma talimatı ile karton kutuda 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

245/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ