

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELOX 30 mg SR pellet içeren kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir kapsül 30 mg domperidona eşdeğer, domperidon pellet içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Şeker	23,94 mg
Mannitol (E 421)	9,79 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

SR pellet içeren kapsül.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

DELOX SR aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Epigastrik bölgede dolgunluk, erken doyunluk hissi, abdominal şişkinlik, üst abdominal bölgede ağrı, geğirme, gaz şişkinliği, flatulans, bulantı-kusma, mide yanması (mide içeriğinin ağza geri gelmesi ile birlikte ya da tek başına) gibi mide boşalmasında gecikme, gastroözofajiyal reflü ve özofajit bulgularıyla birlikte bulunan dispeptik semptom kompleksi.
- Fonksiyonel, organik, enfeksiyöz, diyetten ya da radyoterapi ve ilaç tedavilerinden ileri gelen bulantı ve kusmalar.
- Parkinson hastalığında da kullanılan dopamin agonistlerinden (L-dopa ve bromokriptin gibi) ileri gelen bulantı ve kusmalar.

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Önerilen doz günde bir defa 1 DELOX SR kapsüldür.

Tedavinin ilk süreci 4 hafta kadardır. Eğer 4 haftadan fazla tedavi gerekirse, hastalar yeniden değerlendirilmeli ve tedaviye devam için yeniden gözden geçirilmelidir. Tıbbi konsültasyon olmaksızın tedavi, 14 günlük devam tedavisini aşmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### Uygulama şekli:

DELOX SR'ın oral yolla yemeklerden önce alınması önerilmektedir. Yemeklerden sonra alındığında, ilacın emilimi bir miktar gecikmektedir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

DELOX SR 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). Uzun süreli tedavi alan hastalar düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

#### Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve 35 kg'ın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

#### Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Domperidon erişkinlerde ve çocuklarda en düşük etkili 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

DELOX SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Domperidon veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma).

DELOX SR gastrointestinal kanama, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite artışının tehlikeli olabileceği durumlarda ve orta ya da ciddi karaciğer yetmezliği durumlarında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 DELOX SR 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 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:

Ciddi böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin değeri > 6 mg/100 ml, > 0.6 m mol/l) hastalarda, domperidonun eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saatten 20.8 saate uzar, ancak plazma düzeyleri sağlıklı bireylerde olduğundan düşüktür. İlacın çok küçük bir bölümü değişmeden idrar ile atıldığından ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda tek bir uygulamanın dozunun değiştirilmesi gerekli değildir. Ancak tekrarlı uygulamalarda, böbrek yetmezliğinin ciddiyetine bağlı olarak, doz azaltılması gerekebilir. Bu durumda doz günde 10 mg ya da 20 mg doza indirilmelidir. Genel olarak uzun süreli tedavilerde hasta düzenli olarak değerlendirilmelidir.

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 (bkz. Bölüm 4.8). Bu risk günde 30 mg'dan daha fazla oral doz alan ve 60 yaşından büyük hastalarda daha yüksek olabilir. Domperidon yetişkin ve çocuklarda en düşük etkili dozda kullanılmalıdır.

DELOX SR'nin 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.

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

DELOX SR 9,79 mg mannitol (E 421) içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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

Antiasit ve antisekretuar ilaçlar DELOX SR ile birlikte kullanıldığında, yemeklerden önce değil sonra alınmalıdır; bu ilaçlar DELOX SR ile aynı anda alınmamalıdır.

DELOX SR, 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 normal salımlı 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 normal salımlı 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.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

DELOX SR'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

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 DELOX SR gebelik sırasında ancak beklenen terapötik yararın doğrulanabileceği durumlarda kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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, DELOX SR kullanan annelerin emzirmeleri önerilmemektedir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

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

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

DELOX SR'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ya hiç yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Domperidonun 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 bir doz 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 ( $\geq 1/100$  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).

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Libido kaybı, anksiyete

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Somnolans, baş ağısı

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Diyare

#### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

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

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, galaktore, meme hassasiyeti

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

Yaygın olmayan: Asteni

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 aşikârdı. 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:

#### **Bağıışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon (anafilaktik şok dahil)

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Ajitasyon, sinirlilik hali

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Konvülsiyon, ekstrapiramidal 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 (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; fax: 0312 218 35 99

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Belirtiler:

Doz aşımı genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları olarak ajitasyon, değişen bilinç, konvülsiyon, dezoryantasyon, somnolans ve ekstrapiramidal reaksiyonlar görülebilir.

Tedavi:

Domperidonun spesifik antidotu yoktur, ancak doz aşımı durumunda gastrik lavaj uygulaması kadar aktif kömür uygulaması da yararlı olabilir. Hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması ve destekleyici tedavi önerilmektedir. Antikolinergikler veya anti-parkinson ilaçlar ekstrapiramidal reaksiyonların kontrol edilmesinde yardımcı olabilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Propulsifler

ATC kodu: A03FA03

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 engelinin dışında, area postrema'da yer alan kemoreseptör trigger 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**

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, gastrointestinal 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 (EAA) 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**

##### Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin >6 mg/100 ml veya >0.6 mmol/L) domperidon yarı ömrü 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  $C_{maks}$ 'ı sağlıklı hastalardan sırasıyla 2.9 ve 1.5 kat daha yüksektir. Serbest fraksiyonu %25 artırılır ve terminal eliminasyon yarı ömrü 15 saatten 23 saate uzar. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar, protein bağlanmasında ya da terminal yarı ömürde 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**

*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**

#### **Pellet içeriği olarak;**

Mannitol (E421)

Şeker

Starch (Nişasta)

PVPPK

Sarı Demir Oksit (E 172)

Etil Selüloz

#### **Kapsül içeriği olarak;**

İndigo Karmin (E 132)

Eritrosin (E 127)

Jelatin

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

30 kapsül, PVC/PVDC-Alüminyum folyo ambalajda, kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis 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@vitalisilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

245/35

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

İlk ruhsat tarihi : 02.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**