

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUEDOM 60/10 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Dekslansoprazol 60 mg

Domperidon 10 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum stearil fumarat 3,00 mg

Kroskarmelloz sodyum 1,20 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,126 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dekslansoprazol 60 mg enterik kaplı mikrotablet ve domperidon 10 mg toz kombinasyonu içeren kapsül.

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli 6 adet enterik kaplı mikrotablet ve beyaz renkli toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DUEDOM,

- Eroziv özofajitin tüm derecelerinin iyileşmesinde,
- Mide içeriğinin ağza gelmesi gibi semptomların giderilmesinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde bir defa 1 adet DUEDOM alınmalıdır.

##### Uygulama şekli:

DUEDOM, oral yoldan alınmalıdır.

DUEDOM bir bardak su ile yutulmalıdır.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun şiddetine göre doz azaltılmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

DUEDOM içeriğindeki domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için DUEDOM karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaş altı hastalarda etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

DUEDOM,

- Dekslansoprazol, domperidon veya içerdiği diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık durumunda
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma)
- Karaciğer yetmezliğinde
- İntestinal hemoroid, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite stimülasyonunun zararlı olabileceği durumlarda kullanılmamalıdır.

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

DUEDOM'a semptomatik yanıt gastrik malignansi varlığını engellememektedir.

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

DUEDOM içeriğindeki domperidon doza bağımlı olarak prolaktin düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir.

Prolaktin seviyelerin yükselmesi klinik belirti göstermeyebilir (kronik yükselmiş prolaktin düzeylerinin klinik sonuçları bilinmemektedir) veya galaktore, jinekomasti, amenore,

impotens (doz azaltılması veya ilacın bırakılması ile geçici nitelikte) gibi durumlara neden olabilir.

Kendisi veya ailesinde meme kanseri hikâyesi olan kişilerde ve monoaminooksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda DUEDOM, içeriğindeki domperidon nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

DUEDOM içeriğindeki domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için DUEDOM karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Şiddetli böbrek yetmezliği (serum kreatinin  $>6$  mg/100 ml, yani  $>0.6$  mmol/L) bulunan hastalarda domperidonun eliminasyon yarılanma ömrü 7.4 saatten 20.8 saate çıkmıştır ancak plazma ilaç düzeyi sağlıklı gönüllülerden daha düşüktür. Böbreklerden çok az miktarda değişmemiş ilaç atıldığı için böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tek kullanımlık dozun ayarlanması muhtemelen gerekmez. Ancak tekrar kullanımda doz sıklığı bozukluğun şiddetine göre doz azaltılmalıdır. Uzun süreli tedavi gören hastaların durumu düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

DUEDOM'un 18 yaş altı hastalarda etkinliği ve güvenliği belirlenmediği için kullanılmamalıdır.

Oral ketokonazol, eritromisin veya QTc aralığını uzatan diğer güçlü CYP3A4 inhibitörler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm "4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri")

**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

Bu tıbbi ürün her dozunda 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**

Deklansoprazol

DUEDOM içeriğindeki deklansoprazol gastrik asit sekresyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. DUEDOM, absorpsiyon için gastrik asit varlığına bağlı olarak, HIV proteaz inhibitörü atazanavir sistemik konsantrasyonunu büyük ölçüde azaltmaktadır ve atazanavir terapötik etkisinin azalması ve HIV direncinin gelişmesi ile sonuçlanabilmektedir.

DUEDOM'un, oral biyoyararlanımda gastrik pH'nın önemli olduğu diğer ilaçların emilimini engellemesi teorik olarak mümkündür (örn., ampisilin esterleri, digoksin, demir tuzları, ketokonazol).

Deklansoprazol 90 mg ve varfarin 25 mg dozlarının eş zamanlı kullanımı varfarinin INR (Uluslararası Normalize Oran) ve farmakokinetiğini etkilememiştir. Bununla birlikte eş zamanlı proton pompa inhibitörleri (PPI) ve varfarin alan hastalarda INR ve protrombin zamanında artış gösteren raporlar mevcuttur. INR ve protrombin süresindeki artış anormal kanamalara ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Eş zamanlı DUEDOM ve varfarin tedavisi alan hastaların INR ve protrombin zamanındaki artışlar için yakından izlenmesi gerekebilir.

DUEDOM içeriğindeki dekslansoprazol kısmen CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. In vitro çalışmalarda dekslansoprazolün CYP izoformları 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu CYP enzimleri ile metabolize edilen ilaçlarla da klinik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir. Dahası klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında dekslansoprazolün diazepam, fenitoin veya teofilinin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir. Teofilin ile yapılan ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında katılımcının CYP1A2 genotipi belirlenmemiştir.

#### Domperidon

Domperidonun başlıca metabolik yolu CYP3A4'tür. *In vitro* veriler, bu enzimi belirgin olarak inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımı domperidonun plazma seviyesinin artmasına neden olabileceğini desteklemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde oral ketokonazol veya oral eritromisin ayrı ayrı ile yapılan in vivo farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalar, domperidonun CYP3A4 aracılı ilk geçiş metabolizmasının bu ilaçlar tarafından inhibe edildiğini doğrulamıştır.

Domperidon güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (Örn. ketokonazol, ritonavir ve eritromisin), birlikte reçete edilirken bu etkileşim çalışmalarının sonuçları da dikkate alınmalıdır: (Bkz. bölüm 5.2).

Oral ketokonazol ile gerçekleştirilen ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında QT aralığında çok az bir artış (ortalama 10 milisaniyeden az) görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmanın anlamlılığı tam olarak belli olmasa da antifungal tedavi gerekirse alternatif terapötik seçenekler göz önünde bulundurulmalıdır.

Domperidon eşlik eden morbiditesi bulunmayan hastalara tek başına verildiğinde yüksek oral dozlarda bile (günde 160 mg'a kadar) QT süresinde uzamaya neden olmamıştır.

Antikolinergikler domperidonun etkisini azaltmaktadır.

Domperidon mideden ilaçların absorpsiyon hızlarını artırabilir.

Tip Ia ve Tip III antiaritmikler, bazı florokinolonlar ve antipsikotikler (thioridazin, mesoridazin) gibi QTc aralığını uzatan ilaçların domperidon ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

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

DUEDOM'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bununla birlikte DUEDOM içeriğindeki domperidon ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

DUEDOM içeriğinde bulunan domperidon ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma yüksek maternal dozlarda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir. DUEDOM yarar/risk oranına bakılarak sadece anneye sağlayacağı fayda olası zararları karşıladığı durumlarda kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

DUEDOM içeriğindeki domperidon anne sütü ile atılmaktadır. Önerilen maksimum dozda anne sütüne geçen domperidon miktarının 7µg dan az olması beklenmekle beraber yeni doğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

İlaç alımının anne üzerindeki önemi dikkate alınarak, laktasyon döneminde ya emzirmeye son verilmeli ya da ilaç alımı sonlandırılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

DUEDOM içeriğindeki deklansoprazol ile tavşanlarda yürütülen bir üreme çalışmasında, deklansoprazol dozu 30 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanı temel alındığında, insanlar için önerilen dozun yaklaşık 9 katı) kadar artırılmış ve fetüse zarar verdiğine dair kanıt gözlenmemiştir.

Sıçanlarda DUEDOM içeriğindeki domperidon ile yapılan bir çalışmada anne karnındayken alınan yüksek maternal toksik dozun üreme toksisitesine neden olduğu görülmüştür.

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

DUEDOM'un araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisi bulunmamaktadır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışma verileri

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

Dekslansoprazol

##### **Beslenme ve metabolizma hastalıkları**

Yaygın: İştah değişikliği, hiperkalsemi, hipokalemi

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

##### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

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

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi, lenfadenopati

##### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Biliyer kolik, kolelitiyazis, hepatomegali

##### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Göz iritasyonu, gözlerde şişkinlik

### **Kardiyak hastalıklar**

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

### **Kulak ve labirentin hastalıklar**

Yaygın: Kulak ağrısı, kulak çınlaması, vertigo

### **Endokrin hastalıklar**

Yaygın: Guatr

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

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

### **İmmün sistem hastalıkları**

Yaygın: Hipersensitivite

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

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

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

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

### **Laboratuvar bulguları**

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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

### **Renal ve üriner hastalıklar**

Yaygın: Dizüri, acil idrara çıkma ihtiyacı.

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

Yaygın: Dismenore, disparoni, menoraji, menstrual bozukluklar



### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Aspirasyon, astım, bronşit, öksürük, dispne, hıçkırık, hiperventilasyon, solunum yolu konjesyonu, boğaz ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Derin ven trombozu, sıcak basması, hipertansiyon.

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

Domperidon

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaktik şok, anjiyoödem dahil anafilaktik reaksiyonlar, alerjik reaksiyon

### **Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Prolaktin seviyelerinde yükselme

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Çok seyrek: Ajitasyon, sinirlilik

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Ekstrapiramidal advers reaksiyonlar, konvülsiyon, uyku hali, baş ağrısı

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Seyrek: Çok seyrek görülen geçici intestinal krampları içeren gastrointestinal bozukluklar

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

Çok seyrek: Kurdeşen, kaşıntı, isilik

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

Seyrek: Galaktore, jinekomasti, amenore

### **Kardiyak hastalıkları**

Çok seyrek: Ventriküler aritmi

Bilinmiyor: QTc uzaması

### **Araştırmalar**

Çok seyrek: Karaciğer test anormalliği

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dizüri

Hipofiz bezi kan-beyin bariyerinin dışında olduğu için domperidon prolaktin seviyelerinde artışa yol açabilmektedir. Bu hiperprolaktinemi, nadir vakalarda galaktore, jinekomasti ve amenore gibi nöro-endokrinolojik reaksiyonlara neden olabilmektedir.

Ekstrapiramidal advers reaksiyonlar ise yetişkinlerde seyrek, yeni doğanlarda ve bebeklerde çok seyrek olarak görülmektedir. Bu advers reaksiyonlar tedaviye son verildiği anda kendiliğinden ve tamamen kaybolmaktadır.

Santral sinir sistemi ile ilişkili diğer etkiler (ajitasyon ve somnolans) oldukça seyrek ve özellikle bebekler ve yenidoğanlarda rapor edilmiştir.

Pazarlama Sonrası Veriler

Dekslansoprazol ile pazarlama sonrasında görülen advers reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu advers reaksiyonlar gönüllü olarak bildirildiği ve popülasyon büyüklüğü belirsiz olduğundan bildirilen yan etkilerde sıklıkları ve nedensel ilişkileri belirlemek mümkün değildir.

Göz bozuklukları: Bulanık görme

Gastrointestinal bozukluklar: Oral ödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Yüz ödemi

İmmün sistem bozuklukları: Anafilaktik şok (acil müdahale gerektirebilir), Stevens-Johnsons sendromu, toksik epidermal nekroliz (bazıları ölümcül)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Faringeal ödem, boğazda daralma

Deri ve derialtı doku hastalıkları: Yaygın raş, lökositoklastik vaskülit.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Proton pompası inhibitörleri (dekslansoprazol), Propülisifler (domperidon)

ATC Kodu: A02BC (dekslansoprazol), A03FA03 (domperidon)

#### Deksansoprazol

Deksansoprazol bir proton pompa inhibitörüdür ve gastrik paryetal hücrelerde (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPaz pompasının spesifik inhibisyonu ile gastrik asit sekresyonunu baskılar. Spesifik olarak proton pompasına etki ederek asit oluşumunun son aşamasını bloke eder.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen çoklu doz çapraz kol çalışmasında 5 gün boyunca günde bir kez 60 mg deksansoprazol (n=20) veya 30 mg lansoprazol (n=23) uygulamasının 24 saatlik intragastrik pH üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Deksansoprazol 60 mg ile ortalama intragastrik pH 4.55 ve intragastrik pH'nın >4 olduğu süre (saat) yüzdesi %71 (17 saat) olarak bulunmuş; lansoprazol 30 mg ile ortalama intragastrik pH 4.13, intragastrik pH'nın >4 olduğu süre (saat) yüzdesi %60 (14 saat) olarak bulunmuştur.

Serum gastrin konsantrasyonları yaklaşık 3460 hastada 8 hafta ve 1023 hastada 6-12 aya kadar deksansoprazol 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 kesiminden 1 ay sonra tedaviden önceki değerlerine dönmüştür.

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

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

Deksansoprazolün QT/QTc aralığını uzamaya neden olma potansiyeli sağlıklı yetişkin gönüllülerde değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 90 mg veya 300 mg deksansoprazol kardiyak repolarizasyonunu geciktirmemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrolde (moksifloksasin) maksimum ve zaman ortalamalı QT/QTc aralığının istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu gözlenmiştir.

## Domperidon

Domperidon, anti-emetik özellikleri bulunan bir dopamin antagonistidir. Domperidon kan-beyin engelini kolaylıkla geçemez. Domperidon kullananlarda, özellikle yetişkinlerde ekstrapiramidal advers olaylar çok nadir görülmekle birlikte domperidon hipofizden prolaktin salgılanmasını artırmaktadır. Domperidonun anti-emetik etkisi, kan-beyin bariyerinin dışındaki postrema alanında yer alan kemoreseptör tetikleme bölgesindeki dopamin reseptörlerinin antagonizması ve periferik (gastrokinetik) etkilerinin kombinasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Beyinde bulunan düşük konsantrasyonlarının yanı sıra hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar domperidonun dopamin reseptörleri üzerinde ağırlıklı olarak periferik bir etki yarattığını göstermektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar oral domperidonun özafagus alt ucunda özofageal basıncı artırdığını, antroduodenal motiliteyi iyileştirdiğini ve gastrik boşaltımı hızlandırdığını göstermiştir. İlacın gastrik sekresyon üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

## Klinik çalışmalar

### Dekslansoprazol

#### 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 dekslansoprazol 60 mg/gün, dekslansoprazol 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<sup>a</sup> tabloda verilmiştir.

Tablo:

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

GA: Güven aralığı

<sup>a</sup>Ham verilere göre değerlendirilmiştir, eroziv özofajit iyileşmeleri endoskopik olarak raporlanmayan ve tedaviyi erken sonlandıran hastalar iyileşmiş olarak kabul edilmemiştir.

<sup>b</sup>En az bir başlangıç endoskopisi olan hastalar

<sup>c</sup>Primer etki son noktası

<sup>d</sup>Lansoprazole non-inferiyorite göstermiş

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

Eroziv özofajit iyileşmesinin korunması:

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

Tablo: 6 ayda Eroziv özofajit iyileşmesinin korunma oranı <sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Ham verilere göre değerlendirilmiştir, relapsları endoskopik olarak raporlanmayan ve tedaviyi erken sonlandıran hastalarda relapsın görüleceği düşünülmüştür.

<sup>b</sup> En az bir başlangıç endoskopisi olan hastalar

<sup>c</sup> Plaseboya karşılık istatistiki olarak anlamlılık

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

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

Non-eroziv gastroözofajiyal reflü hastalığı semptomları:

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

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

Tablo:

Hasta Sayısı	Tedavi Grubu (günlük)	24 Saatlik Yanma Görülmeyen Periyot (%)
125	Dekslansoprazol 30 mg	66.4 <sup>a</sup>
119	Plasebo	14.3

<sup>a</sup>Plaseboya karşılık istatistiki olarak anlamlılık

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

#### Domperidon

Kronik dispepsisi olan ve klinik ve radyolojik olarak gecikmiş mide tanısı konulan 40 hasta da yürütülen çift kör plasebo kontrollü çalışmada yemeklerden önce günde üç defa oral yoldan 10 mg domperidon uygulamasının semptomları önemli derecede iyileştirdiğini ve çok az yan etkiye (sadece bir hastada görülmüştür) neden olduğu belirlenmiştir.

Kronik postprandial dispepsi tedavisinde domperidonun etkinliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmaya kronik postprandial dispepsi olan 32 hasta katılmış ve hastalara yemeklerden önce günde üç defa 10 mg domperidon uygulanmasının %71 oranında (plasebo grubunda bu oradan %13 olarak bulunmuştur) iyileşme (mükemmel veya iyi derecede) sağladığı belirlenmiştir.

Kronik postprandial gastrointestinal distres tedavisinde domperidonun etkinliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmaya katılan 31 hastaya yemeklerden önce günde üç defa domperion verilmesinin gastroözofajeal reflü belirtilerinin yanı sıra acı regürjitasyon hariç tüm belirtilerde iyileşme sağladığı, plasebo grubunda ise iyileşme olmadığı görülmüştür.

Diyabetik, iditopatik veya ameliyat sonrası gastroparezi de domperidonun etkinliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü üç ve açık etiketli üç çalışmada günde 4 defa 10-20 mg domperidon uygulamasının semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Diyabetik gastroparezili 28 çocukta yürütülen randomize çift kör çalışmada günde üç defa 0.9 mg/kg domperidon uygulanmıştır ve domperidon dispepsi ve gastroperazi semptomlarını iyileştirmede sisapriden üstün bulunmuştur.

Diyabetik gastropatide domperidonun etkinliğinin araştırıldığı üç çalışmada günde üç veya dört defa 20 mg domperidon uygulanmasının semptomları iyileştirdiği belirlenmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

#### Dekslansoprazol

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

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

#### Domperidon

Domperidon, aç karnına oral uygulamadan sonra hızla emilir ve 30 ila 60 dakika sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral domperidonun mutlak biyoyararlanımı bağırsak duvarı ve karaciğerde yüksek oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğraması nedeniyle düşüktür (yaklaşık %15). Domperidonun biyoyararlanımı normal gönüllülere yemekten sonra alındığında artmış olsa da gastro-intestinal şikayetleri bulunan hastalar domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Gastrik asiditenin azalması domperidonun emilimini bozar. Oral biyoyararlanım, önceden eşlik eden simetidin ve sodyum bikarbonat uygulanması durumunda azalır. Yemekten sonra alındığında emilim geciktiği için doruk konsantrasyona ulaşımı biraz gecikir ve EAA biraz artar.

### Dağılım:

#### Dekslansoprazol

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



## Domperidon

Oral domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını indüklemey; ilk uygulamadan sonra elde edilen doruk plazma düzeyi olan 18 ng/ml ile iki hafta boyunca günde 30 mg uygulanmasıyla dozlamadan 90 dakika sonra elde edilen 21 ng/ml'lik doruk plazma seviyesinin neredeyse aynı olduğu saptanmıştır. Domperidon, %91 – 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hayvanlar üzerinde radyo-işaretli ilaçlarla yapılan dağılım çalışmaları dokulara büyük oranda dağıldığını fakat beyindeki konsantrasyonun düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda az miktarda ilacın plasentaya geçtiği gözlenmiştir.

## Biyotransformasyon:

### Dekslansoprazol

Dekslansoprazol yaygın olarak karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ve ardından inaktif metabolitleri olan sülfat, glukoronid ve glutatyon konjugatlarına dönüşmesi ile metabolize olur. Oksidatif metabolitleri sitokrom P450 enzim sistemi ile oluşur; başlıca CYP2C19 ile hidroksilasyona uğrar ve CYP3A4 ile sülfona okside olur.

## Domperidon

Domperidon karaciğerde, hidroksilleme ve N-dealkilasyon ile hızla ve büyük oranda metabolize olur. Tanı amaçlı inhibitörlerle gerçekleştirilen *in vitro* metabolizma deneyleri, CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonundan sorumlu olan başlıca sitokrom P-450 formu olduğunu ve domperidonun aromatik hidroksilasyonda CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in rol oynadığını ortaya koymuştur.

## Eliminasyon:

### Dekslansoprazol

Dekslansoprazol alımını takiben idrarda değişime uğramamış deklansoprazol saptanmamıştır. 6 sağlıklı erkek gönüllüye 14C-deklansoprazol uygulanmasını takiben yaklaşık %50.7'sinin idrarla atıldığı ve %47.6'sının dışkı ile atıldığı belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde 5 günlük 30 mg/gün ve 60 mg/gün uygulamasını takiben klerens sırasıyla 11.4-11.6 L/sa olarak bulunmuştur.

Domperidon

Oral dozun %31'i idrarla, %66'sı da dışkıyla atılmaktadır. Değişmeden vücuttan atılan ilaç oranı düşüktür (dışkı atılımının %10'u ve idrar atılımının yaklaşık %1'i). Sağlıklı bireylerde oral yoldan tek doz alındığında plazma yarılanma ömrü 7-9 saattir, ancak ciddi böbrek yetmezliğinde bu süre uzar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dekslansoprazol

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

Domperidon

Domperidon doğrusal farmakokinetik gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlılarda:

Genç olgularla karşılaştırıldığında, yaşlılarda deklansoprazol eliminasyon yarı ömrü anlamlı derecede artmıştır; fakat bu fark klinik açıdan ilişkili bulunmamıştır. Genç bireylerle karşılaştırıldığında, yaşlı bireylerde sistemik maruziyetin (EAA) daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği olanlarda:

Deklansoprazol daha çok karaciğerde inaktif metabolitlerine metabolize olur ve oral alımı takiben ana ilaç idrarda kalmamıştır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda deklansoprazol farmakokinetiğinin değişmesi beklenmemektedir. Böbrek yetmezliği olan olgularda çalışma yürütülmemiştir. Bununla birlikte, lansoprazol farmakokinetiği hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmış ve sonuçlar doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği olanlarda:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan 12 hasta ile yürütülen çalışmada, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, deklansoprazol 60 mg tek doz uygulaması sonrası bağlı ve bağlı olmayan deklansoprazol plazma maruziyeti 2 kat daha fazla bulunmuştur. Maruziyetteki farklılık bu iki grup arasındaki proteinlere bağlanma farkından kaynaklanmamaktadır. Deklansoprazol alması gereken hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class A) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta dereceli karaciğer

yetmezliği (Child-Pugh Class B) olan hastalarda DUEDOM 30 mg düşünölmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class C) olan hastalarda çalışma yürütölmemiştir.

#### Cinsiyet:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Dekslansoprazol

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

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

Sıçanlarda lansoprazol ile ayrıca gastrik epitelde intestinal metaplazi insidansında artış gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda lansoprazol ile ilişkili testiköler interstityal hücre adenomlarında artış gözlenmiştir. Testiköler interstityal hücre adenomu ayrıca 1 yıllık 50 mg/kg/gün lansoprazol toksisite çalışmasında 30 sıçan arasında 1 sıçanda görölmüştür.

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 değerildir.

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

Çin hamster akciğer hücreleri kullanılarak yapılan Ames testi ve in vitro kromozom aberasyon testlerinde 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.

#### Domperidon

İn vitro ve in vivo ortamda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, domperidonun insanlardaki QT süresini uzatma riskinin orta düzeyde olduğunu göstermiştir. HERG ile transfekte edilen izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* deneylerde oranlar, maksimum günlük doz olan 20 mg'nin (q. i. d.) uygulanmasından sonra insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarına kıyasla iyon kanallarından akımı inhibe eden IC50 değerlerine bağlı olarak yaklaşık 10 olmuştur. Ancak izole kardiyak dokularda gerçekleştirilen *in vitro* deneyler ve *in vivo* modellerin (torsades de pointes'e karşı duyarlı hale getirilen köpek, kobay, tavşanlar) güvenlik payı maksimum günlük dozda (20 mg q. i. d.) insanlardaki serbest plazma konsantrasyonlarının 50 katından fazla olmuştur. Metabolizmanın CYP3A4 yoluyla inhibisyonu durumunda domperidonun serbest plazma konsantrasyonları 10 katına kadar çıkabilmektedir.

Yüksek ve maternal olarak toksik dozda (önerilen insan dozunun 40 katından daha fazlası) sıçanda teratojenik etkiler görülmüştür. Fareler ve tavşanlarda teratojeniteye rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Krospovidon

Magnezyum Oksit(Ağır)

Kroskarmelloz sodyum (Ac-di-sol)

Metolose 4000 SR

Sodyum Stearil Fumarat

PVP K30 (polivinil pirolidon)

Hidroksipropil metilselüloz E15 (HPMC E15)

Enterik kaplama maddeleri:

Hipromelloz Ftalat (HP55S)

Trietil Sitrat

Talk

Titanyum Dioksit (E 171)

Starch RX

Aerosil

Kapsül No:2 içeriği:

Jelatin

İndigotin –FD&C mavi 3 (E132)

Eritrosin –FD&C kırmızı 3 (E127)

Opadry II 85G18490 White içeriği

Titanyum Dioksit (E 171)

Talk

Lesitin (soya) (E322)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Veri mevcut değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

#### **6.4. Saklamaya yönelik tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

30 kapsül, PVC/PVDC/Aluminyum Folyo ambalajlarda 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 ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Tozkoparan Mahallesi General

Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/6 Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 40 98

Faks: 0 212 481 40 98

e-mail: [info@celtisilac.com.tr](mailto:info@celtisilac.com.tr)

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

238-44

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

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**