

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RABBY-D 10 mg enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deksrabeprazol sodyum 10,00 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 2,00 mg

Mannitol DC (E 421) 24,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Beyaz, yuvarlak, bikonveks enterik kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RABBY-D enterik kaplı tablet, aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:

- Aktif duodenal ülser
- Aktif benign mide ülseri
- Semptomatik erozif ya da ülseratif gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının uzun dönemli tedavisi (GÖRH idame)
- Orta derecede ile çok şiddetli gastro-özofajiyal reflü hastalığının semptomatik tedavisi (semptomatik GÖRH)
- Zollinger–Ellison sendromu
- Uygun antibakteriyel terapötik tedavi rejimleriyle kombinasyon halinde, peptik ülser hastalarında *Helicobacter pylori* eradikasyonu için endikedir. (Bkz. Bölüm 4.2)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler/yaşlılar:

Aktif Duodenal Ülser ve Aktif Benign Gastrik Ülser: Hem aktif duodenal ülser, hem de aktif benign gastrik ülserde önerilen oral doz, günde bir kez sabahları alınmak üzere bir tane enterik kaplı tablettir.

Aktif duodenal ülseri olan hastaların çoğu, dört hafta içinde iyileşirler. Bununla birlikte az sayıda hastada iyileşmenin sağlanması için ikinci bir dört haftalık tedavi gerekebilir. Aktif benign gastrik ülseri olan hastaların çoğu altı haftada iyileşirler. Bununla birlikte, yine az sayıda hastada iyileşmenin sağlanması için ikinci bir altı haftalık tedaviye ihtiyaç duyulabilir.

Erozif ya da Ülseratif Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH): Bu hastalıkta önerilen oral doz, dört ile sekiz hafta boyunca günde bir kez bir enterik kaplı tablettir.

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Uzun Dönemli Tedavisi (GÖRH İdame): Uzun dönemli tedavide, günde bir adet bir enterik kaplı tablet idame dozu kullanılabilir.

Orta Derecede ile Çok Şiddetli Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Semptomatik Tedavisi (semptomatik GÖRH): Özofajiti olmayan hastalarda günde bir defa bir enterik kaplı tablet. Eğer dört hafta sonunda semptom kontrolü sağlanamazsa, hastanın yeniden muayenesi ve değerlendirilmesi gerekir. Semptomlar giderildikten sonraki dönemde, ihtiyaç hissedildiğinde günde tek doz bir enterik kaplı tablet kullanılarak semptom kontrolü sağlanabilir.

Zollinger-Ellison sendromu: Erişkinler için önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 3 tane enterik kaplı tablettir. Doz, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre 6 tablet/gün'e kadar artırılabilir. 5 tablet/gün'e kadar dozlar, günlük tek doz şeklinde verilebilir. 6 tablet/gün'lük dozlar, günde iki kez 3 tablet şeklinde, bölünmüş dozlar olarak uygulanabilir.

Tedaviye, klinik açıdan endike olduğu sürece devam edilmelidir.

H. pylori Eradikasyonu: *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır. Aşağıdaki kombinasyonun yedi gün süreyle kullanılması tavsiye edilmektedir:

- Günde iki kez RABBY-D 10 mg + günde iki kez 500 mg klaritromisin ve günde iki kez 1 g amoksisilin

Deksrabepazol, rabepazolün R(+)-enantiyomeridir. En iyi tedavi sonuçları (>%90) rabepazol klaritromisin ve amoksisilinle beraber kullanıldığında elde edilmiştir. Bu kombinasyonların biriyle *H. pylori* tedavisi, devamlı ülser tedavisine gerek kalmadan duodenal veya mide ülserlerinin iyileşmesiyle sonuçlanmıştır.

Günde tek doz tedavi gerektiren endikasyonlar için RABBY-D enterik kaplı tablet sabahları, herhangi bir şey yemeden önce alınmalıdır. Ne gün içindeki alınma zamanının, ne de besinlerin rabepazol sodyum aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisinin varlığı gösterilmemiş olmakla birlikte, bu rejim tedaviye uyumu kolaylaştıracaktır.

Uygulama şekli:

RABBY-D'nin oral yolla yemeklerden önce alınması önerilmektedir.

RABBY-D enterik kaplı tablet yeterli miktarda su ile birlikte; çiğnemenin ya da kırılmadan, bir bütün halinde yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda RABBY-D kullanımı için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

RABBY-D'nin pediyatrik popülasyonda kullanımına dair klinik veri mevcut olmadığından, 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı popülasyonda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RABBY-D rabepazol sodyum, süstitüe benzimidazoller ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir. RABBY-D, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksrabepazol, rabepazolün R(+)-enantiyomeri olduğundan rabepazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

Rabeprazol sodyum tedavisine semptomatik yanıt alınması, gastrik ya da özofajiyal malignitenin olmadığını göstermez. Bu nedenle RABBY-D tedavisine başlamadan önce, malignite ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Uzun süre tedavi gören hastalar (özellikle 1 yıldan uzun süre ile) düzenli olarak kontrol edilmelidirler.

Hastalar RABBY-D enterik kaplı tabletleri çiğnmeden ve kırmadan bütün olarak yutmaları konusunda uyarılmalıdır.

Çocuklarda, RABBY-D kullanımına dair deneyim mevcut olmadığından, kullanımı uygun değildir.

Hafif ya da orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyet olarak uyumlu kontrollere göre, ilaca bağlı önemli güvenlik sorunları ile karşılaşılmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabeprazol kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda RABBY-D tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir.

RABBY-D'nin atazanavir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Bkz Bölüm 4.5).

Süstitüe benzimidazoller veya diğer proton pompası inhibitörleri ile çapraz hipersensitivite reaksiyonları riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

Pazarlama sonrası raporlarda kan diskrazileri mevcuttur (trombositopeni ve nötropeni).

Klinik araştırmalarda hepatik enzim anomalileri görülmüştür ve pazarlama izninden bu yana bildirilmiştir. Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza 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 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;

RABBY-D her bir tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Mannitol uyarısı;

RABBY-D her bir tabletinde mannitol DC (E 421) içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksrabepazol, rabepazolün R (+)-enantiyomeri olduğundan rabepazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

Sitokrom P450 Sistemi

Rabepazol sodyum, proton pompa inhibitörü (PPI) sınıfındaki bileşiklerin diğer üyeleri gibi, sitokrom P450 (CYP450) hepatik ilaç metabolizma sistemi yoluyla metabolize olur. Spesifik olarak, insan karaciğer mikrozomları ile yapılan çalışmalar, rabepazol sodyumun izoenzimler CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı kişilerde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun, varfarin, fenitoin, teofilin ya da diazepam da dâhil, CYP450 sistemi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile klinikte önem taşıyacak bir etkileşiminin olmadığı gösterilmiştir.

Antimikrobiyal ajanlarla gerçekleştirilen kombinasyon terapisi: Dört-kollu çapraz bir çalışmada, sağlıklı 16 gönüllüye 20 mg rabeprazol sodyum, 1000 mg amoksisilin, 500 mg klaritromisin ya da bu 3 ajanlardan, yani rabeprazol, amoksisilin ve klaritromisin'den (RAC) oluşan bir kombinasyon verilmiştir. Kombinasyon terapisi sırasında, klaritromisin ve amoksisilin EAA ve Cmaks değerleri, monoterapi ile karşılaştırıldığında birbirine benzer düzeylerde olmuştur. Monoterapi sırasında elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, kombinasyon terapisi sırasında rabeprazol'nin EAA ve Cmaks değerleri sırasıyla %11 ve %34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisin'in (aktif klaritromisin metaboliti) EAA ve Cmaks değerleri sırasıyla %42 ve %46 artmıştır. Rabeprazol ve 14- hidroksiklaritromisin'e maruz kalmadaki bu artışın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

Gastrik Asit Sekresyonunun İnhibisyonuna Bağlı Etkileşimler

Rabeprazol sodyum, mide asidi salgısında derin ve uzun süreli bir inhibisyon oluşturur. Absorbsiyonları pH'ya bağımlı olan bileşiklerle bir etkileşme oluşabilir. Özellikle rabeprazol sodyumun ketokonazol veya itrakonazol ile birlikte uygulanması, sağlıklı bireylerde ketakonazol düzeyinde % 30'luk bir azalma ve taban digoksin seviyelerinde %22'lik bir artışla sonuçlanır. Bu nedenle, absorbsiyonları pH'ya bağımlı digoksin, ketokonazol veya diğer ilaçlar RABBY-D ile birlikte alındığında, doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin kontrolü için hastanın izlenmesi gerekli olabilir.

Antiasitler:

Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik çalışmada, likit antasitler (alüminyum hidroksit jel veya magnezyum hidroksit) ile herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Yiyecekler

Düşük yağ oranlı yiyecekler kullanılarak Japonlar üzerinde yürütülen bir klinik çalışmada, yiyeceklerle klinik açıdan önemli bir etkileşim gözlemlenmemiştir. Rabeprazol sodyumun yağ oranı yüksek bir yiyecek ile birlikte uygulanması, emilimini en az 4 saate kadar geciktirebilir; ama Cmaks ve emilim derecesi (EAA) değerleri değişmemiştir.

Siklosporin:

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı in vitro (laboratuvar ortamında) inkübasyonlar, rabeprazol'nin, siklosporin metabolizmasını 62 mikromol'lük bir IC50 değeriyle inhibe ettiğini ortaya koymuştur; söz konusu bu konsantrasyon, 14 gün boyunca 20 mg rabeprazol uygulanan sağlıklı gönüllülerde saptanan Cmaks değerinden 50 kat daha yüksektir. Bu inhibisyon derecesi, eşdeğer konsantrasyonlardaki omeprazol tarafından sağlanana yakındır.

Sağlıklı gönüllülere atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ile omeprazol (günlük 40 mg) veya atazanavir 400 mg ile lansoprazolün (günlük 60 mg) birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde ciddi bir azalmayla sonuçlanmıştır. Atazanavir absorpsiyonu pH ile bağlantılıdır. Bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen, diğer proton pompa inhibitörleri ile de benzer sonuçlar beklenmektedir. Bu nedenle, rabeprazolün de dahil olduğu PPI'lar atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Rabeprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, sıçanlarda düşük düzeyde fetoplental geçiş olmakla birlikte, rabeprazol sodyum nedeniyle fetüste zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. RABBY-D gebelik süresince kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Rabeprazol sodyumun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlarda çalışma yapılmamıştır. Ancak sıçanlarda, rabeprazol sodyum meme sekresyonu ile atılır. Bu nedenle emzirme sırasında RABBY-D kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütölen üreme çalışmaları, rabeprazol sodyum nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özellikleri ve advers etki profili temelinde RABBY-D'nin araba kullanma performansında bozulmaya yol açması ya da makine kullanma becerisini azaltması beklenmemektedir. Bununla birlikte somnolans nedeniyle dikkati canlı tutma yetisinde azalma görülürse, araba ve kompleks makinaları kullanmaktan kaçınılması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rabeprazol, klinik çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiştir. Gözlenen istenmeyen etkiler, nitelik olarak genellikle hafif/orta derecede ve geçici olmuştur. Klinik çalışmalarda en sık rastlanan advers etkiler baş ağrısı, diyare ve bulantı olmuştur. İzole olgular kavramından daha sık olarak bildirilen advers olaylar, aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklık derecesine göre verilmektedir.

Aşağıdaki advers olaylar, klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir. Ancak klinik araştırmalarda bildirilen advers reaksiyonlar arasında yalnızca baş ağrısı, diyare, abdominal ağrı, asteni, flatulans, döküntü ve ağız kuruluğu, rabeprazol sodyum kullanımına bağlanmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır; 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lökositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Akut sistemik alerjik reaksiyonlar (örn. yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne)*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Periferel ödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı, konstipasyon, flatülans

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat duyusu bozuklukları

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Hepatit, sarılık, hepatik ensefalopati**, hepatik enzim artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem*

Seyrek: Pruritus, terleme, büllöz reaksiyonlar*

Çok seyrek: Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz (TEN), Stevens-Johnson sendromu (SJS)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Spesifiye edilmemiş ağrılar/sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacakta kramplar, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner sistem infeksiyonu

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni, grip benzeri sendrom

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme/ürperme, ateş

Öngörülen parametrelere etkisi

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış**

Seyrek: Kilo alma

* Eritem, büllöz reaksiyonlar ve akut sistemik alerjik reaksiyonlar, genellikle tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır.

** Alta yatan siroz hastalığı olan kişilerde ender olarak hepatik ensefalopati bildirimleri yapılmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastaların tedavisinde, RABBY-D ilk kez başlanacaksa, hekimin dikkatli olması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Günümüze kadar, bilinçli veya kazaen aşırı doz alımı deneyimi kısıtlıdır. Belirlenen maksimum ilaç teması, günde iki kez 60 mg'ı veya günde bir kez 160 mg'ı (yani deksrabepazol için günde iki kez 30 mg veya günde bir kez 80 mg) geçmemiştir. Görülen etkiler genellikle minimal düzeydedir, bilinen advers olay profilinin temsilcisi niteliğindedir ve tıbbi müdahale yapılmaksızın geri dönüşümlü olmuştur. Spesifik bir antidotu bilinmemektedir. Rabepazol sodyum proteinlere yoğun şekilde bağlanır ve bu nedenle diyalize edilemez. Herhangi bir doz aşımı durumunda olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02B C04

Etki Mekanizması:

Rabepazol sodyum, antikolinergik ya da H₂ histamin antagonisti özellikler göstermeyen, ancak H⁺/K⁺-ATPaz enziminin (asid ya da proton pompası) spesifik inhibisyonu yoluyla mide asidi salgısını baskılayan, salgı azaltıcı bileşikler sınıfından süstitüe benzimidazollere ait bir moleküldür. Etkisi doza bağımlı olup, hem bazal, hem de stimulus tipinden bağımsız olarak uyarılmış asid sekresyonunun inhibisyonuna yol açar. Hayvan çalışmalarında, uygulama sonrasında rabepazol sodyumun hem plazma hem de mide mukozasından hızla kaybolduğu gösterilmiştir. Rabepazol zayıf bir baz olarak, alınan herhangi bir dozdan sonra hızla absorbe

olur ve paryetal hücrelerin asidik ortamında konsantre olur. Rabeprazol, proton alma yoluyla aktif sulfonamid formuna dönüşür ve daha sonra proton pompasında bulunan sisteinler ile reaksiyona girer.

Rabeprazol, R(+)-enantiyomer ve (S)-enantiyomerin 1:1 oranındaki rasemik karışımıdır. Kimyasal olarak, deksrabeprazol sodyum rabeprazolün R (+)-izomeridir. Gastrik periyetal hücrelerin salgı yüzeylerinde gastrik H⁺ K⁺ATPaz enzim sistemi inhibisyonuyla gastrik asit salgılanmasını baskılayan bir proton pompa inhibitörüdür.

Sıçanlarda asit ile ilişkili gastrik lezyonlarda deksrabeprazol rasemik bileşikten ve S (-)-rabeprazolden daha etkin bulunmuştur.

Deksrabeprazol [R(+)-rabeprazol] peptik asit hastalıkları tedavisinde kullanılmak üzere Hindistan'da pazara sunulmuştur. Deneysel ve klinik çalışmalar, deksrabeprazolün (önerilen rabeprazol dozunun yarısı kadar dozda) farmakokinetik, etkinlik bakımından rabeprazole üstün geldiğini, ayrıca daha hızlı ve fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. Peptik asit bozukluğu olan 4931 hastadan oluşan güncel bir geniş popülasyon çalışmasında, gastroözofajiyal hastalık tedavisinde deksrabeprazol 10 mg/gün tedavisinin etkinlik ve güvenliliği doğrulanmıştır ve ayrıca peptik ülser tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.

Bir randomize, çift kör, karşılaştırma çalışmasında gastro-özofajiyal reflü (GÖRH) tedavisinde rabeprazol 20 mg'a karşılık deksrabeprazol 10 mg'ın etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada 50 GÖRH hastası deksrabeprazol 10 mg/gün veya rabeprazol 20 mg/gün almak üzere randomize edilmişlerdir. Etkinlik mide yanması ve regürjitasyon görsel analog skalası (VAS) puanlarındaki iyileşmeye göre ve güvenilirliği istenmeyen ilaç reaksiyonları insidansı kayıtlarına göre değerlendirilmiştir. Başlangıçta ve tedaviden 28 gün sonra laboratuvar incelemeleri ve üst gastrointestinal endoskopi uygulanmıştır. Çalışmayı 50 hasta tamamlamıştır. Mide yanması ve regürjitasyon VAS puanı (ort. ±SD) 28. günde deksrabeprazol grubunda (64,8 ±5,1 ve 64 ± 8,1, sırasıyla) ve rabeprazol (64,4 ± 8,7 ve 57,6 ± 9,7, sırasıyla) grubunda sırasıyla 30 ± 11,5, 24 ± 10 ve 32 ± 9,5, 29,2 ± 11,9 olmak üzere anlamlı derecede düşmüştür. Rabeprazol 20 mg grubu (%60) ile karşılaştırıldığında, deksrabeprazol 10 mg grubunda regürjitasyonda ≥%50 iyileşme oranı anlamlı derecede daha yüksek (%96) bulunmuştur (p=0.002). Deksrabeprazol ile semptomlarda iyileşme daha erken başlamıştır (1.8 ± 0.8 gün'e karşılık 2.6 ± 1.4 gün; P<0.05). Tedavi öncesinde özofajit insidansı deksrabeprazol grubunda %84 ve rabeprazol grubunda ise %92 idi. Tedavi sonrasında özofajit iyileşme insidansı rabeprazol grubu ile karşılaştırıldığında (%65.2) deksrabeprazol grubunda daha yüksek bulunmuştur (%95.2). Her iki grupta da istenmeyen

ilaç reaksiyonu görülmemiştir. Sonuç olarak GÖRH tedavisinde, rabeprazol 20 mg'a kıyasla deksrabeprazol 10 mg daha iyi etki göstermiştir.

Başka bir çalışmada GÖRH'de deksrabeprazol 10 mg/gün ve deksrabeprazol 20 mg/gün'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Randomize, çift kör, karşılaştırma çalışmasına 18-65 yaş arası GÖRH tanısı almış kadınlar (gebelik veya emzirme döneminde olmayan) ve erkekler dahil edilmiştir. Hastalar 28 gün boyunca günde 1 kez deksrabeprazol 10 mg, günde 2 kez deksrabeprazol 10 mg veya günde bir kez 20 mg deksrabeprazol almak üzere randomize edilmişlerdir. GÖRH semptomlarının değerlendirilmesinde VAS (0-100) kullanılmıştır. Toplamda 136 hasta çalışmaya katılmış ve çalışmayı tamamlamışlardır. Tüm tedavi gruplarında 14. günde VAS puanlarında azalma görülmüş ve 28. güne (tedavi bitimi) kadar daha fazla düşüşler gözlenmiştir. 28. günde mide yanması ve regürjitasyon semptomlarında \geq %50 hafifleme görülme oranı sırasıyla, deksrabeprazol 10 mg/gün tedavisi alan grupta %86.5 ve %91.9, deksrabeprazol 10 mg/günx2 tedavisi alan grupta %91.2 ve %97.1 ve deksrabeprazol 20 mg/gün tedavisi alan grupta %89.3 ve %92.9'dur. Çalışma bulguları GÖRH semptomlarını hafifletmede deksrabeprazol 10 mg/gün doz etkinliğinin deksrabeprazol 20 mg/gün doz etkinliğine eşit olduğunu göstermiştir. Bu, deksrabeprazol 10 mg/gün dozunun etkin olduğunu ve maksimum miktarda proton pompasını yeterli derecede bloke ettiğini, dolayısıyla yüksek dozda rabeprazol alımına gerek olmadığını göstermektedir.

Salgı Azaltıcı Aktivite:

Oral yoldan 20 mg dozunda rabeprazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde başlar, maksimum etkiye iki ilâ dört saat içinde ulaşılır. Rabeprazol sodyumun ilk dozundan 23 saat sonra bazal ve besin uyarılı asid salgısının inhibisyonu sırasıyla %69 ve %82'dir ve inhibisyon süresi 48 saate kadar uzar. Rabeprazol sodyumun asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisi, tekrarlanan günlük dozlar sonucunda hafifçe artar ve üç gün sonrasında kararlı inhibisyon durumuna ulaşır. İlaça son verildiğinde salgı aktivitesi 2 -3 gün içerisinde normale döner.

Serum Gastrini Üzerindeki Etkiler:

Klinik çalışmalarda hastalar, günde bir kez 10 ya da 20 mg rabeprazol sodyum ile 5 yıla kadar varan süreler ile tedavi edildiler. Serum gastrin düzeyleri ilk 2 ilâ 8 hafta süresince, asid sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerin bir yansıması olarak yükselmiştir ve tedavinin devamı süresince stabil kalmıştır. Gastrin düzeyleri, genellikle tedavinin bırakılmasından 1 ya da 2 hafta içinde, tedavi öncesi değerlere döndü.

Enterokromafin Benzeri (ECL) Hücre Etkileri:

Sekiz haftaya kadar sürelerle rabeprazol sodyum ve karşılaştırma ajanı uygulanan 500'den fazla hastadan alınan antrum ve fundusa ait mide biyopsisi örneklerinde, ECL hücre histolojisi, gastrit derecesi, atrofik gastrik insidansı, intestinal metaplazi ya da *H. pylori* enfeksiyonu dağılımında hiçbir değişiklik gözlenmedi. Rabeprazol sodyum (10 veya 20 mg/gün) ile 1 yıla kadar tedavi gören 400'den fazla hastada, ECL hiperplazisi insidansı düşük ve omeprazol (20 mg/gün) ile gözlenenle kıyaslanabilir bulunmuştur. Otuz altı aylık sürekli tedavi altında izlenen 250'yi aşkın hastada, başlangıç döneminde var olan bulgulara hiçbir önemli değişikliğe rastlanmamıştır.

Diğer Etkiler:

Günümüze kadar rabeprazol sodyumun MSS, kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde sistemik bir etkisi gözlenmemiştir. İki hafta süreyle 20 mg'lık oral dozlar halinde uygulanan rabeprazol sodyumun tiroid fonksiyonları, karbonhidrat metabolizması, ya da kanda dolaşan paratiroid hormon, kortizol, östrojen, testosteron, prolaktin, kolesistokinin, sekretin, glukagon, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), renin, aldosteron ya da somatotrop hormon düzeyleri üzerinde hiçbir etkisi bulunamamıştır.

Sağlıklı kişiler üzerinde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun amoksisilin ile klinik yönden anlamlı etkileşim yapmadığı gösterilmiştir. Rabeprazol, üst gastrointestinal *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu amacıyla amoksisilin veya klaritromisin ile birlikte uygulandığında, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilememektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kiral bileşiklerin enantiyomerlerinin farmakokinetik profili genellikle insan vücudunda farklıdır.

Emilim:

Deksrabeprazol farmakokinetik profili yüksek maksimum plazma konsantrasyon değeri (Cmaks) ve eğri altında kalan alan değeri (EAA) ile S(-)-enantiyomere üstündür. Rabeprazol enantiyomerlerinin CYP2C19 genotipiyle ilişkili farmakokinetik profili 24 sağlıklı Japon olguya -8 i homEM, 8'i hetEM ve 8'i PM- 20 mg rasemik rabeprazol verilerek değerlendirilmiştir. (S)-rabeprazol enantiyomeri ile karşılaştırıldığında, (R)-rabeprazol enantiyomerinde homEM, hetEM ve PM'de EAA_{0-∞} değeri sırasıyla 1.8, 2.2 ve 2.4 kat daha yüksek çıkmıştır. (S)-rabeprazol enantiyomeri ile karşılaştırıldığında, (R)-rabeprazol

enantiyomerinde homEM, hetEM ve PM'de Cmaks değeri sırasıyla 1.7 (p<0.05), 1.9 (p<0.05) ve 1.8 (p<0.005) kat daha yüksek çıkmıştır.

RABBY-D, deksrabepazol sodyumun enterik kaplı (gastro-rezistan) tablet formülasyonudur. Enterik kaplı tablet formu, rabeprazolün aside dayanıksız olması nedeniyle gereklidir. Rabeprazolün absorpsiyonu da bu nedenle ancak tablet mideyi terkettikten sonra başlar. Absorpsiyon hızlıdır, rabeprazolün pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3.5 saat sonra oluşur. Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları (Cmaks) ve EAA, 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığında lineerdir. Oral 20 mg'lık bir dozun (intravenöz uygulamaya kıyasla) mutlak biyoyararlanımı, büyük oranda pre-sistemik metabolizma nedeniyle %52 civarındadır. Ayrıca, tekrarlanan uygulamalar ile biyoyararlanımı artmamaktadır. Sağlıklı kişilerde plazma yarı-ömrü, yaklaşık bir saattir (sınırlar 0.7-1.5 saat). Total vücut klirensinin 283±98 ml/dk olduğu hesaplanmıştır. Besinler ile klinik açıdan önemli bir etkileşimi yoktur. Ne besinler, ne de gün boyu uygulama zamanı, rabeprazol sodyumun emilimini etkilemez.

Tablo. Sağlıklı olgularda (R)-Rabeprazol enantiyomerinin farmakokinetik profili.

	Sağlıklı olgular		
	homEM	hetEM	PM
	Tek doz (60 mg)		
Cmaks (ng/ml)	257±116	279±76	330±97
Tmaks (sa)	3.6±0.7	2.9±0.4	3.5±0.9
T _{1/2} (sa)	0.8±0.2*	0.9±0.2*	1.7±0.4
EAA (ng.sa/ml)	514±258*	573±75*	1068±212

*. P<0.001

Dağılım:

Rabeprazol insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %97 oranında bağlı halde bulunur. (S)-rabeprazol ile karşılaştırıldığında, (R)-rabeprazol dağılımı CYP2C19 genetik polimorfizminden daha çok etkilenmektedir.

Biyotransformasyon:

İn vitro çalışmalarda rabeprazol primer olarak non-enzimatik yöntem ile daha sonra stereoselektif olarak CYP3A4 ile (R)-rabeprazole reokside olan rabeprazol-tioeter'e indirgenir ve CYP2C19 ile kısmi olarak desmetilrabeprazol-tioeter'e metabolize olur. Ayrıca (R)-Rabeprazol enantiyomerinin CYP2C19 aracılı metabolizasyonu (S)-Rabeprazol enantiyomerine göre daha yüksek derecededir.

Eliminasyon:

(S)-rabepazolün eliminasyon yarı ömründe homEM ve PM arasında farklılık gözlenmezken, (R)-rabepazolün eliminasyon yarı ömrü homEM'dekine göre PM'de anlamlı derecede daha uzundur (0.8 saate karşılık 1.7, $p < 0.0001$).

¹⁴C işaretli, 20 mg'lık tek doz oral rabepazol sodyum uygulamasından sonra, idrar ile değişmeden atılan ilaca rastlanmamıştır. Uygulanan dozun yaklaşık %90'ı idrarda başlıca iki metabolit halinde bulunmuştur, merkaptürik asid konjugatı (M5) ve karboksilik asid (M6); ayrıca iki bilinmeyen metaboliti de bulunmaktadır. Geriye kalan miktar ise feçeste saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Rabepazolün 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığındaki farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Vücut kütlesi ve boy uzunluğuna göre uyarılama yapıldığında, 20 mg'lık tek doz rabepazol sonrası farmakokinetik parametrelerde, cinsiyetler arasında önemli farklılıklar bulunmamıştır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

İdame hemodiyaliz uygulaması gerektiren stabil, son-evre böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≤ 5 ml/dk/1.73 m²), rabepazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki EAA ve Cmaks, sağlıklı gönüllülerde karşılık gelen parametrelerden %35 daha düşük bulunmuştur. Rabepazolün ortalama yarı ömrü, sağlıklı gönüllülerde 0.82 saat, hemodiyaliz esnasında 0.95 saat ve hemodiyaliz sonrasında 3.6 saat bulunmuştur. İdame hemodiyaliz uygulaması gereken böbrek hastalarında ilacın klirensi, sağlıklı gönüllülerdeki değerlerin yaklaşık iki katı bulunmuştur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede kronik karaciğer bozukluğu olan hastalara tek doz 20 mg rabepazol verilmesinden sonra, EAA iki katına çıkmış ve rabepazol yarı ömründe, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla 2-3 kat artış gözlenmiştir. Ancak 7 gün süre ile günde 20 mg uygulamasından sonra EAA yalnızca 1.5 kat, ve Cmaks yalnızca 1.2 kat artmış bulunmuştur. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda rabepazol yarı ömrü 12.3 saat, sağlıklı gönüllülerde 2.1 saat bulunmuştur. Her iki gruptaki farmakodinamik yanıt (mide pH'sının kontrolü) klinik olarak kıyaslanabilir durumdadır.

Yaşlılar:

Rabeprazolün eliminasyonu, yaşlılarda bir miktar azalmış bulunmuştur. Yedi gün boyunca günde 20 mg rabeprazol uygulamasından sonra genç sağlıklı gönüllülerdeki değerlere oranla, EAA yaklaşık iki katına çıkmış, Cmaks %60 oranında ve $t_{1/2}$ yaklaşık %30 artmıştır. Ancak rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

CYP2C19 polimorfizmi:

Günde 20 mg dozunda 7 günlük rabeprazol uygulamasını izleyerek, CYP2C19 yavaş metabolize edicilerde EAA ve $t_{1/2}$, hızlı metabolize edicilerdeki değerlerin sırasıyla 1.9 ve 1.6 katı şeklinde bulunmuştur; ancak Cmaks yalnızca %40 oranında artmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel:

Preklinik veriler sadece insanlardaki maksimum temas düzeyini yeterince aşan temas düzeylerinde gözlenmiştir; bu sebeple insanlar için emniyete yönelik kaygılar, hayvan verilerine dayalı olarak ihmal edilebilir düzeydedir.

Mutajenisite çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Fare lenfoma hücre dizisindeki deneyler pozitifdir, fakat *in vivo* mikronükleus ve *in vivo* ile *in vitro* DNA onarım testleri negatiftir. Karsinojenisite çalışmaları insanlar için özel tehlike göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum oksit (Ağır)

Mannitol DC (E 421)

Mısır nişastası

Povidon K-30

Hidroksipropil Selüloz LH11

Sodyum stearil fumarat

Hipromelloz E15 (HPMC E15)

Talk

Hipromelloz Ftalat (HP55s)

Trietil sitrat

Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız. Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 enterik kaplı tablet Alü/Alü blister ambalaj 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 Yönetmelik"lerine 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 : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

240/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ