

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RABELİS® DDR 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rabeprazol sodyum 50 mg

Yardımcı madde (ler):

Sodyum Stearil Fumarat 5 mg

Mannitol (E421) 60 mg

Ponceau 4R lak (E124) 0.0318 mg

Günbatımı sarısı (E110) 0.0388 mg

Lesitin (soya) (E322) 0.04 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

DDR kapsül (Dual etkili kapsül)

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde yuvarlak, bikonveks, beyaz renkli 4 adet DR tabletler ve yuvarlak, bikonveks pembe renkli 1 adet enterik kaplı tablet şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RABELİS DDR, aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:

- Semptomatik erozif ya da ülseratif gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının uzun dönemli tedavisi (GÖRH idame)

4.2. Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji, Uygulama sıklığı ve süresi, Uygulama şekli:

Erişkinler/yaşlılar:

Erozif ya da Ülseratif Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH): Bu hastalıkta önerilen oral doz, günde bir adet 50 mg kapsüldür.

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Uzun Dönemli Tedavisi (GÖRH idame): Uzun dönemli tedavide, hastanın yanıtına göre günde bir adet 50 mg kapsül idame dozu kullanılabilir.

Hastalar, RABELİS DDR kapsülleri bütün olarak yutmaları konusunda uyarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer bozukluğu:

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

Pediyatrik popülasyon:

Bu yaş grubunda kullanımına ilişkin deneyim bulunmadığı için, RABELİS DDR'nin çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

RABELİS DDR, rabeprazol sodyum, süstitüe benzimidazoller ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir. RABELİS DDR, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

RABELİS DDR, soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, Salmonella ve Campylobacter gibi gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir. (bkz.Bölüm 5.1)

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

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

Hastalar RABELİS DDR kapsülleri bütün olarak yutmaları konusunda uyarılmalıdır.

Çocuklarda, RABELİS DDR 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 güvenlilik sorunları ile karşılaşılmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde RABELİS DDR kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda RABELİS DDR tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir. RABELİS DDR'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. Çođu 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.

Bu tıbbi ürün her kapsülünde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün her kapsülünde 60 mg mannitol (E421) içerir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

RABELİS DDR, Poncau 4R lak (E124) ve günbatımı sarısı (E110) içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 Sistemi

Rabeprazol 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, rabeprazol sodyumun izoenzimler CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı kişilerde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun, varfarin, fenitoin, teofillin ya da diazepam da dâhil, CYP450 sistemi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile klinikte önem taşıyacak bir etkileşimi 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 ajarlardan, yani rabeprazol, amoksisilin ve klaritromisin'den (RAC) oluşan bir kombinasyon verilmiştir. Kombinasyon terapisi sırasında, klaritromisin ve amoksisilin EAA ve C_{maks} değerleri, monoterapi ile karşılaştırıldığında birbirine benzer düzeylerde olmuştur. Monoterapi sırasında elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, kombinasyon terapisi sırasında rabeprazol'ün EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla % 11 ve % 34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisin'in (aktif klaritromisin metaboliti) EAA ve C_{maks} 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 RABELİS DDR 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 yiyeceklerle birlikte uygulanması, emilimini en az 4 saate kadar geciktirebilir; ama C_{maks} ve emilim derecesi (EAA) değerleri değişmemiştir.

Siklosporin

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* (laboratuvar ortamında) inkübasyonlar, rabeprazol'un, siklosporin metabolizmasını 62 mikromol'lük bir IC_{50} değeriyle inhibe ettiğini ortaya koymuştur; söz konusu bu konsantrasyon, 14 gün boyunca 20 mg rabeprazol uygulanan sağlıklı gönüllülerde saptanan C_{maks} değerinden 50 kat daha yüksektir. Bu inhibisyon derecesi, eşdeğer konsantrasyonlardaki omeprazol tarafından sağlanana yakındır. Sağlıklı gönüllülere atazanavir 300mg/ritonavir 100mg ile omeprazol (günlük 40mg) 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'ler atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır. (Bkz Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Rabeprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, sıçanlarda düşük düzeyde fetoplasental geçiş olmakla birlikte, rabeprazol sodyum nedeniyle fetüste zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. RABELİS DDR 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 RABELİS DDR kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özellikleri ve advers etki profili temelinde RABELİS DDR'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 makineleri kullanmaktan kaçınılması önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

RABELİS DDR'nin içeriğinde bulunan Rabeprazol sodyum etken maddesi, 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 üretici şirketin destekleyicisi olduğu 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 hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Periferal ödem

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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-biliyer hastalıklar

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 bozukluklar, 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 enfeksiyonu

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, grip benzeri sendrom

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme, ürperme, ateş

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış**

Seyrek: Kilo alma

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

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

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 geçmemiştir. Görülen etkiler genellikle minimal düzeydedir, bilinen advers olay profilinin temsilcisi niteliğindedir ve tıbbi müdahale yapılmaksızın geri dönüşümlü olmuştur. Spesifik bir antidotu bilinmemektedir. Rabeprazol 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: A02BC04

Farmakodinamik etkiler

Etki Mekanizması: Rabeprazol 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 asit sekresyonunun inhibisyonuna yol açar. Hayvan çalışmalarında, uygulama sonrasında rabeprazol sodyumun hem plazma hem de mide mukozasından hızla kaybolduğu gösterilmiştir. Rabeprazol 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.

Salgı Azaltıcı Aktivite: Oral yoldan 20 mg dozunda rabeprazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde başlar, maksimum etkiye iki ile 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 edilmiştir. Serum gastrin düzeyleri ilk 2 ile 8 hafta süresince, asid sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerin bir

yansması olarak yükselmiştir ve tedavinin devamı süresince stabil kalmıştır. Gastrin düzeyleri, genellikle tedavinin bırakılmasından 1 ya da 2 hafta içinde, tedavi öncesi değerlere dönmüştür.

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 gözlenmemiştir. 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.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Camphylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Rabeprazol 50 mg, piyasada sunulan rabeprazol 20 mg uzatılmış salınım ile karşılaştırıldığında konsantrasyon pikinde artış olmaksızın uzatılmış plazma konsantrasyonu sağlar. Rabeprazolün pik plazma düzeyleri 50 mg'lık bir dozdan yaklaşık 6.5 saat sonra oluşur. Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları (C_{maks}), EAA_{0-t} , $EAA_{0-\infty}$ değerleri

sırasıyla 441.2575 ng/ml, 1720.5351 ng.sa/ml, 2068.8725 ng.sa/ml olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde plazma yarı-ömrü, yaklaşık 4 saattir (sınırlar 1.3-6.5 saat).

Dağılım:

Rabeprazol insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %97 oranında bağlı halde bulunur.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Rabeprazol sodyum, proton pompa inhibitörleri sınıfının diğer üyeleri gibi karaciğerde sitokrom P450 (CYP450) sistemi aracılığı ile metabolize edilir. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar rabeprazol sodyumun CYP450 izoenzimleri (CYP2C19 ve CYP3A4) ile metabolize edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda, beklenen insan plazma konsantrasyonlarında rabeprazol CYP3A4 üzerinde induksiyon veya inhibisyona yol açmamıştır. *In vitro* çalışmalar her zaman *in vivo* durumun göstergesi olmamasına rağmen bu bulgular rabeprazol ile siklosporin arasında bir etkileşme beklenmediğini göstermektedir. İnsanlarda tiyoeter (M1) ve karboksilik asit (M6), plazmadaki esas metabolitlerdir. Daha düşük düzeylerde gözlenen minör metabolitleri ise sülfon (M2), demetiltiyoeter (M4), ve merkaptürik asit konjugatıdır (M5). Yalnızca demetil (M3) metabolitinin küçük bir salgı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu metabolit plazmada bulunmaz. ¹⁴C işaretli, 20 mg'lık tek doz oral rabeprazol sodyum uygulamasından sonra, idrar ile değişmeden atılan ilaca rastlanmamıştır. Uygulanan dozun yaklaşık %90 'ı idrarda başlıca iki metabolit halinde bulunmuştur, merkaptürik asit konjugatı (M5) ve karboksilik asit (M6); ayrıca iki bilinmeyen metaboliti de bulunmaktadır. Geriye kalan miktar ise feçeste saptanmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Vücut kütlesi ve boy uzunluğuna göre uyarlama yapıldığında, 20 mg'lık tek doz rabeprazol 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), rabeprazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki EAA ve C_{maks}, sağlıklı gönüllülerde karşılık gelen parametrelerden %35 daha düşük bulunmuştur. Rabeprazolün 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 değerin yaklaşık iki katı bulunmuştur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede kronik karaciğer bozukluğu olan hastalara tek doz 20 mg rabeprazol verilmesinden sonra, EAA iki katına çıkmış ve rabeprazol 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 C_{maks} yalnızca 1.2 kat artmış bulunmuştur. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda rabeprazol 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, C_{maks} %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 C_{maks} 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* mikronukleus 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 (E421)

Mısır Nişastası

Povidon K-30

Hidroksipropil Selüloz LH11

Sodyum Stearil Fumarat

Hipromelloz E15

Talk

Hipromelloz Ftalat

Trietil sitrat

Eudragit S 100

Titanyum Dioksit (E171)

Opadry Pink AMB 81W240000 içeriği;

- Titanyum Dioksit (E171)
- Günbatımı sarısı (E110)
- Lesitin (E322)
- Ponceau 4R lak (E124)
- FD&C Blue No. 2/indigo karmin Alüminyum lak (E132 ii)
- Talk
- Polivinil Alkol

Kapsül İçeriği;

- Eritrosin-FD&C Red 3 (E127)
- Indigotin- FD&C Blue 2 (E132 iii)
- Jelatin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 DDR KAPSÜL, PA/AL/PVC Folyo ambalaj içinde 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

Esenler/İSTANBUL

Telefon : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail : info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015/522

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 24.06.2015

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ