

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RABELİS PLUS 20 /10 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rabeprazol sodyum	20.00 mg
Domperidon maleat	12.72 mg (10 mg domperidona eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat	2.00 mg
Laktoz monohidrat (Powder)	31.78 mg
Sodyum lauril sulfat	1.00 mg
Mannitol DC (E421)	24.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Renksiz, şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz yuvarlak bikonveks enterik kaplı tablet ve kırmızı yuvarlak bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RABELİS PLUS,

- Semptomatik eroziv ya da ülseratif gastroözofajiyal reflü hastalığında (GÖRH),
- Gastroözofajiyal reflü hastalığının idame tedavisinde,
- Orta ve şiddetli gastroözofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde

endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Eroziv ya da Ülseratif Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH): Önerilen doz dört ila sekiz hafta boyunca günde bir kapsüldür.

Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH) İdame Tedavisi: Uzun dönemli tedavide önerilen doz günde 1 kapsüldür.

Orta ve Şiddetli Gastroözofajiyal Reflü Hastalığının (GÖRH) Semptomatik Tedavisi: Özofajiti olmayan hastalarda günde bir kapsüldür. Eğer dört hafta sonunda semptom kontrolü sağlanamazsa, hastanın yeniden muayenesi ve değerlendirilmesi gerekir.

Uygulama şekli:

RABELİS PLUS, oral yolla kullanım içindir.

RABELİS PLUS, sabahları kahvaltıdan önce bir bardak su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda dozun ayarlanması gerekmez.

RABELİS PLUS'ın içeriğindeki domperidon karaciğerde çok fazla metabolize edildiği için karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

RABELİS PLUS'ın pediyatrik grupta kullanımına dair klinik veri mevcut olmadığından, bu gruptaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

RABELİS PLUS'ın yetişkinlere önerilen dozu kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

RABELİS PLUS kapsül aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Domperidona, rabeprazol sodyuma, süstitüe benzimidazollere (esomeprazol ve lansoprazol vb.) ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Prolaktin salgılayan hipofiz tümörü (prolaktinoma) olan hastalarda,
- Oral ketokonazol, eritromisin ya da QTc aralığını uzatan flukonazol, vorikonazol, klaritromisin, amiodaron ve telitromisin gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımda (4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümüne bakınız),
- Gebe ve emziren hastalarda kontrendikedir.

gastrointestinal hemoraji, mekanik obstrüksiyon veya perforasyon gibi gastrik motilite stimülasyonunun zararlı olabileceği durumlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RABELİS PLUS tedavisine semptomatik yanıt alınması, gastrik ya da özafajiyal malignite yokluğunu göstermez. Bu nedenle RABELİS PLUS ile tedaviye başlamadan önce, malignite ihtimali göz önüne alınmalıdır.

Uzun süreli tedavi gören hastalar (özellikle 1 yıldan fazla tedavi edilenler) düzenli gözetim altında tutulmalıdır.

Diğer proton pompası inhibitörleri veya benzimidazol türevleriyle çapraz-hipersensitivite riski göz ardı edilmemelidir.

Pazarlama sonrasında kan diskrazisi (trombositopeni ve nütropeni) rapor edilmiştir. Alternatif etiyojinin tanımlanamadığı olguların büyük çoğunluğunda, olaylar komplike olmayıp, rabeprazolün kesilmesi ile son bulmuştur.

Atazanavirin RABELİS PLUS ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Rabeprazol de dahil proton pompa inhibitörleriyle tedavi *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyon riskini arttırabilir.

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.

RABELİS PLUS içeriğindeki domperidon doza bağımlı olarak prolaktin düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir. Yükselmiş prolaktin 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 monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda RABELİS PLUS içeriğindeki domperidondan dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluklarında kullanımı

Domperidon büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalarda, RABELİS PLUS kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği (serum kreatinin > 6 mg/100mL, yani > 0.6 mmol/L) bulunan hastalarda RABELİS PLUS içeriğindeki 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 günde bir veya ikiye düşürülmeli ve doz azaltılmalıdır. Uzun süreli tedavi gören hastaların durumu düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

Çocuklarda kullanım

RABELİS PLUS'ın çocuklarda kullanılması önerilmez; bu yaş grubunda kullanım için yeterli deneyim yoktur.

Sodyum uyarısı;

RABELİS PLUS her dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

Laktoz uyarısı;

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların RABELİS PLUS'ı kullanmamaları gerekir.

Mannitol uyarısı;

RABELİS PLUS, 24 mg mannitol (E421) içermektedir, ancak dozu nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rabeprazol

Rabeprazol sodyum gastrik asit sekresyonunun tamamen ve uzun süreli inhibisyonunu sağlar. pH'ya bağlı absorpsiyonu olan bileşiklerle bir etkileşim meydana gelebilir Rabeprazol sodyum, sitokrom P450 (CYP450) hepatik ilaç metabolizması yoluyla metabolize olur. Sağlıklı kişilerle yapılan çalışmalarda, rabeprazol sodyumun tek oral doz halinde verilen varfarin ve teofilin ile ya da intravenöz tek doz halinde verilen diazepam ve fenitoin dahil, CYP450 sistemi tarafından metabolize edilen ilaçlar ile klinik olarak anlamlı bir etkileşimi olmadığı gösterilmiştir.

Rabeprazol sodyum dahil proton pompası inhibitörlerini kullanan hastalarda INR (internasyonal normalize oran) ve protrombin zamanının uzadığı bildirilmiştir. INR ve protrombin zamanında artışlar anormal kanamaya ve hatta ölüme neden olabilir.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan in vitro çalışmalar, rabeprazol sodyumun CYP450 izoenzimleri (CYP2C19 ve CYP3A4) tarafından metabolize olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda rabeprazol sodyumun, siklosporin metabolizmasını 62 mikromolar IC₅₀ (immün kompleks) konsantrasyonları ile inhibe ettiği saptanmıştır. Bu konsantrasyonlar, 14 gün

boyunca günde 20 mg rabeprazol sodyum alan sağlıklı gönüllülerin C_{maks} değerinin 50 katıdır. Bu inhibisyon derecesi eşit konsantrasyonlardaki omeprazol inhibisyonu ile benzer olmuştur. Rabeprazol sodyum, mide asidi salgısında devamlı bir inhibisyon oluşturur. Rabeprazol sodyumun asit inhibisyonunun derecesine bağlı olarak, absorpsiyonları pH'ya bağımlı olan bileşiklerle etkileşim meydana gelebilir. Günde 20 mg rabeprazol sodyumla birlikte alındığında, ketokonazol biyoyararlanımı yaklaşık %30 oranında azalmıştır; digoksin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %19 ve %29 oranında artmıştır. Rabeprazol sodyumun ketokonazol veya itrakonazol ile birlikte uygulanması antifungal plazma seviyelerinde anlamlı bir düşüşle sonuçlanabilir. Sonuç olarak, ketakonazol veya itrakonazol rabeprazol sodyum ile birlikte alındığında doz ayarlaması gerekip gerekmediğini belirlemek için hastaların gözetim altında tutulması gerekebilir. Rabeprazol sodyum ve antiasitler eş zamanlı alındığında, rabeprazol sodyum plazma konsantrasyonu klinik olarak anlamlı derecede değişmemiştir.

Besinler ile klinik önem taşıyacak bir etkileşim yoktur.

Rabeprazol sodyum, amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonunun kullanımı sonrasında, rabeprazol sodyum ve 14-hidroksiklaritromisin plazma konsantrasyonları artmıştır.

Rabeprazol sodyumun ketakonazol veya itrakonazol ile birlikte uygulanması antifungal plazma seviyelerinde anlamlı bir düşüşle sonuçlanabilir. Bu nedenle, ketokonazol veya itrakonazol rabeprazol sodyum ile birlikte alındığında doz ayarlaması gerekip gerekmediğini belirlemek için hastaların gözetim altında tutulması gerekebilir.

Atazanavir 300 mg/ritonavir 10 mg ile omeprazolün (40 mg/gün) veya atazanavir 400 mg ile lansoprazolün (60 mg/gün) sağlıklı gönüllülerde birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde önemli azalma ile sonuçlanmıştır. Atazanavirin emilimi pH'ya bağlıdır. Çalışılmamış olmasına rağmen, benzer sonuçlar diğer proton pompası inhibitörlerinde de beklenmektedir. Sonuç olarak, rabeprazol de dahil PPI'lerin atazanavir ile birlikte kullanılmaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Domperidon

Birlikte uygulandığında antikolinergik ilaçlar, domperidonun anti-dispeptik etkisini antagonize edebilir.

Antasit ve antisekretuar ilaçlar, oral biyoyararlanımı azaltığından, domperidon tablet ve süspansiyon ile aynı anda alınmamalıdır.

Domperidonun ana metabolik yolu CYP3A4'tür. *In vitro* ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, bu enzimi önemli ölçüde inhibe eden ilaçların eşzamanlı kullanımının domperidon

plazma düzeylerinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitör örnekleri arasında:

- Flukonazol*, itrakonazol, ketokonazol* ve vorikonazol* gibi azol antifungaller.
- Klaritromisin* ve eritromisin* gibi makrolid antibiyotikler.
- Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ve sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri.
- Diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum antagonistleri
- Amiodaron*
- Aprepitant
- Nefazodon
- Telitromisin* yer almaktadır.

(*QTc aralığını da uzatır. Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Sağlıklı kişilerde oral ketokonazol veya oral eritromisinle ayrı ayrı yapılan farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim çalışmaları bu ilaçların, domperidonun CYP3A4 aracılığı ile ilk geçiş metabolizmasında belirgin bir inhibisyon oluşturduğunu doğrulamıştır.

Günde dört kez domperidon 10 mg ve günde iki kez ketokonazol 200 mg kombinasyonu ile, farklı zaman noktalarında 1.2-17.5 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9.8 milisaniye uzadığı görülmüştür. Günde dört kez domperidon 10 mg ve günde üç kez eritromisin 500 mg kombinasyonu ile, farklı zaman noktalarında 1.6-14.3 milisaniye arasında değişen gözlem dönemi süresince QTc'nin ortalama 9.9 milisaniye uzadığı görülmüştür. Domperidonun kararlı durum C_{maks} ve EAA değerleri bu etkileşim çalışmalarında yaklaşık üç kat artmıştır.

Domperidonun artan plazma konsantrasyonlarının QTc üzerinde gözlenen etkiye ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmalarda günde dört kez domperidon 10 mg monoterapisi QTc'de ortalama 1.6 milisaniye (ketokonazol çalışması) ve 2.5 milisaniye'lik (eritromisin çalışması) bir artışla sonuçlanmıştır. Bu arada ketokonazol monoterapisi (günde iki kez 200 mg) ve eritromisin monoterapisi (günde üç kez 500 mg) ise gözlem döneminde QTc'de sırasıyla ortalama 3.8 ve 4.9 milisaniye artışla sonuçlanmıştır.

Sağlıklı kişilerde yürütülen başka bir çok dozlu çalışmada, günde dört kez domperidon 40 mg monoterapisiyle, kararlı durumda QTc'de önemli bir artış kaydedilmemiştir (toplam 160 mg'lık günlük doz, maksimum günlük dozun iki katıdır). Bu çalışmalardaki domperidon

plazma konsantrasyonları, etkileşim çalışmalarının kombinasyon kollarındaki plazma domperidon konsantrasyonlarıyla en azından benzer düzeydedir.

Teorik olarak domperidon, gastro-kinetik etkileri nedeniyle, birlikte oral yolla uygulanan ilaçların, özellikle kontrollü salınan ya da enterik kaplı formüllerin emilimini etkileyebilir. Ancak digoksin ya da parasetamol uygulanan ve sabit kan düzeylerine erişilmiş bireylerde, birlikte domperidon kullanımı, bu ilaçların kan düzeylerini etkilemez.

Domperidon ayrıca;

- nöroleptiklerin etkilerini arttırmaz,
- dopamin agonistlerinin (bromokriptin, L-dopa) merkezi etkilerini inhibe etmeden, sindirim bozuklukları, bulantı, kusma gibi istenmeyen periferik etkilerini baskılar.

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: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RABELİS PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Domperidonun hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili pazarlama sonrası veriler sınırlıdır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada RABELİS PLUS içeriğindeki domperidonun, maternal olarak yüksek dozda reproduktif toksisite olduğunu göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle RABELİS PLUS, beklenen terapötik fayda kullanımı haklı göstermedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

RABELİS PLUS içeriğindeki rabeprazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlarda çalışma yapılmamıştır. Ancak sığıçanlarda yapılan çalışmaları rabeprazol sodyumun süte geçtiğini göstermektedir.

RABELİS PLUS içeriğindeki diğeri bir etken madde olan domperidon anne sütü ile atılmaktadır. Plazma konsantrasyonuna karşılık gelen miktarın %10-50'si anne sütünde bulunmaktadır ve bu miktarın 10 ng/ml'yi geçmesi beklenmez.

Önerilen maksimum doz rejiminde anne sütüne geçen domperidon miktarının 7 µg'dan az olması beklenir. Bununla birlikte yeni doğan için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu sebepten dolayı emziren annelerde RABELİS PLUS kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite:

Sığıçanlarda 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

Farmakodinamik özellikleri ve yan etki profiline dayanılarak, RABELİS PLUS'ın araba kullanma performansını etkilemesi ya da makine kullanma becerisini azaltması beklenmemektedir. Bununla birlikte uyuklama nedeniyle, dikkati toplamada azalma görülürse, araba ve dikkat gerektiren makineleri kullanmaktan kaçınılması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen yan etkiler RABELİS PLUS'ın içeriğindeki her bir bileşen için ayrı ayrı verilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Rabeprazol

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)¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek Anoreksiya

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 bozuklukları

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Periferal ödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, faranjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, kusma, mide bulantısı, karın ağrısı, konstipasyon, flatulans

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat bozuklukları

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Hepatit, sarılık, hepatik ensefalopati²

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem¹

Seyrek: Kaşıntı, terleme, büllöz reaksiyonlar¹

Çok seyrek: Eritem multiform, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens Johnson sendromu (SJS)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Spesifik olmayan ağrı, sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacak krampları, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu

Seyrek: İnterstitial nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni, influenza benzeri hastalık

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme, pireksi

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Hepatik enzimlerin artması²

Seyrek: Kilo alımı

¹Eritem, büllöz reaksiyonları ve hipersensitivite reaksiyonları tedavinin bırakılmasından sonra genellikle çözümlenmiştir.

²Hepatik ensefalopati ender olarak sirozlu olan hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalarda, RABELİS PLUS ilk kez başlanacaksa hekimin dikkatli olması önerilir (bkz Bölüm 4.4)

Domperidon

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Anafilaksi, anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, ürtiker ve anjiyoödem gibi alerjik reaksiyonlar.

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Artan prolaktin seviyeleri, mastalji, galaktore, jinekomasti, amenore

Yaygın olmayan: Menstrüel bozukluklar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Ödem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, migren

Yaygın olmayan: Uyuşukluk hali, sinirlilik hali, irritabilite, uykusuzluk

Çok seyrek: Ekstrapiramidal advers reaksiyonlar, konvülsiyon

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Seyrek: Çok nadir görülen geçici intestinal krampları içeren gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek: Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Kaşıntı, isilik

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 yan etkiler ise yetişkinlerde seyrek, yenidoğanlarda ve bebeklerde çok seyrek olarak görülmektedir. Bu advers reaksiyonlar tedaviye son verildiği anda kendiliğinden ve tamamen kaybolmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rabeprazol

Bu güne kadar, herhangi bir bilinçli aşırı doz alımı deneyimi bulunmamaktadır. Önerilen maksimum doz günde iki kez 60 mg dozu veya günde bir kez 160 mg dozu aşmamalıdır.

Zollinger–Ellison Sendromlu hastalar günde 120 mg’a kadar rabeprazol sodyum dozları ile tedavi edilmiştir. Rabeprazol sodyumun spesifik bir antidotu yoktur. Rabeprazol sodyum proteinlere yoğun şekilde bağlanır ve bu nedenle kolayca dokulardan geçemez. Herhangi bir doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemleri alınmalıdır.

Domperidon

Aşırı doz semptomları arasında özellikle çocuklarda görülen baş dönmesi, dezoryantasyon, ekstrapiramidal yan etkiler bulunmaktadır. Ayrıca aritmi, hipotansiyon gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir.

Domperidona karşı spesifik bir antidot bulunmamakla birlikte aşırı doz alınması halinde gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanması yararlı olabilir. Tıbbi olarak yakından denetim ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

Antikolinergik (benztropin 1-2 mg İ.M./İ.V/ difenilhidramin 25-50 mg İ.M./İ.V.), antiparkinson ilaçlar, ekstrapiramidal yan etkilerin kontrol altında tutulmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri (Rabeprazol), Antiemetikler ve bulantıya karşı kullanılan ilaçlar (Domperidon)

ATC kodu: A02BC04 (Rabeprazol) ve A03FA03 (Domperidon)

Rabeprazol

Rabeprazol sodyum, antikolinergik ya da H₂ reseptörü antagonisti özellikler göstermeyen, ancak H⁺/K⁺-ATPaz enziminin salınımını gastrik paryetal hücrelerin salgı yüzeyinde inhibe ederek mide asit salgısını baskılayan; salgıyı azaltıcı bileşikler sınıfından (süstitüye benzimidazol proton pompası inhibitörü) bir moleküldür. Bu enzim paryetal hücrelerde asit (proton) pompası olarak bilinir, bu nedenle de gastrik proton pompası inhibitörü olarak karakterize edilir. Rabeprazol sodyum, gastrik asit sekresyonunu son basamağında inhibe eder. Rabeprazol sodyum gastrik paryetal hücrelerde protonlanır, birikir ve aktif sülfenamide dönüştürülür. İn vitro çalışmalarda, rabeprazol sodyum 78 saniyelik yarılanma ömrü ile pH 1.2'de kimyasal olarak aktive olur. Etkisi doza bağlıdır. Hem bazal, hem de stimulus tipinden bağımsız olarak uyarılmış asit sekresyon inhibisyonunu sağlar. Kullanımı sonrasında rabeprazol sodyumun hem plazma hem de mide mukozasından hızla kaybolduğu

gözlenmiştir. Rabeprazol zayıf bir bazdır. Doz alımı sonrasında hızla absorbe olup paryetal hücrelerin asidik ortamında dağılır.

Antisekretuar Aktivite: 20 mg rabeprazol sodyumun oral olarak alınmasından sonra salgıyı azaltıcı etki bir saat içinde başlar. İlk dozun alınmasından sonra 24 saatlik gastrik asidite üzerinde %88 oranında maksimal inhibitör etkinlik sağlanır. 20 mg rabeprazol sodyum, bazal ve pepton besin-uyarılı asit salgısını plaseboya karşılık sırasıyla %86 ve %95 oranında inhibe eder, gastrik pH 3'den yüksek hale gelerek 24 saatlik inhibisyon süresi %10-%65 oranında artar. Tekrarlanan günlük dozlar ile rabeprazol sodyumun asit salgısı üzerindeki inhibitör etkisi hafifçe artar ve üç gün sonra kararlı inhibisyon durumu sağlanır. İlacın bırakılmasından sonra 2-3 gün içerisinde salgı normale döner.

Serum Gastrini Üzerindeki Etkileri: Ülseratif veya eroziv özofajit tedavisi için 8 hafta boyunca günlük dozlarda rabeprazol sodyum alan hastalarda ve bu hastalığın nüksetmesine karşı 52 hafta boyunca tedavi edilen hastalarda açlık gastrin seviyeleri doza bağlı olarak artmıştır. Grup medyan değerleri normal aralıkta kalmıştır. 4 hafta boyunca 20 mg rabeprazol sodyum tedavisi alan bir grup hastanın ortalama serum gastrin konsantrasyonlarının iki katına çıktığı gözlenmiştir. Tedavi gören hastaların yaklaşık %35'inin serum gastrin seviyeleri normal üst limitin üstünde çıkmıştır. Asit sekresyonu üzerindeki inhibitör etkinliğin sonucu, serum gastrin düzeyleri ilk 2-8 hafta süresince yükselir. Genellikle tedavinin bırakılmasından sonra 1 ya da 2 hafta içerisinde gastrin düzeyleri tedavi öncesi değerlerine döner. CYP2C19 genotipilerine göre kategorize edilen Japon hastalarla (her genotip kategorisinde n=6) yapılan bir çalışmada, ilacı geniş metabolize eden hastalara kıyasla, yavaş metabolize eden hastalarda gastrin supresyonunun daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Enterokromaffin Tipi (ECL) Hücreler Üzerindeki Etkisi: Bir yıl süresince rabeprazol sodyum (günde 10 ya da 20 mg) ile tedavi gören 400 hastada, ECL hücre (enterokromaffin hücre) hiperplazisi süreye ve doza bağlı olarak artmıştır. Bu durum proton pompası inhibitörünün farmakolojik aktivitesi ile tutarlıdır. Hiçbir hastada, gastrik mukozanın ECL hücrelerinde adenomatoid, displazik veya neoplastik değişimler gözlenmemiştir.

Endokrin Etkiler: 1 yıla kadar süren klinik çalışmalar, endokrin sistem üzerinde klinik olarak önemli bir etkinin olmadığını ortaya koymuştur. 13 gün boyunca rabeprazol sodyum alan sağlıklı gönüllülere ait şu parametrelerde klinik değişim gözlenmemiştir: 17 (beta)-estradiol, tri-iyodotironin, tiroksin, tiroksin bağlayıcı protein, paratiroid hormon, insülin, glukagon, renin, aldosteron, folikül stimulan hormon (FSH), lüteotropik hormon, prolaktin,

somatotropik hormon, dehidroepiandrosteron, kortizol bağlayıcı globülin, üriner 6 (beta)-hidroksikortizol, serum testosteron ve kortizol profili.

Diğer Etkiler: Bir yıla kadar rabeprazol sodyum tedavisi gören hastalarda, MSS (merkezi sinir sistemi), kardiyovasküler, solunum, lenf ve hematopoietik sistemler ile böbrek ve karaciğer üzerinde sistemik bir etki gözlenmemiştir. Uzun süreli rabeprazol tedavisi ve oküler etkileri üzerinde veri bulunmamaktadır.

Mikrobiyoloji: Yapılan klinik çalışmalar rabeprazol sodyum, amoksisilin ve klaritromisin tedavi rejiminin klinik ve in vitro enfeksiyonlarda çoğu *Helicobacter pylori* suşuna karşı etkili olduğunu göstermiştir.

Domperidon

Domperidon, anti-emetik özellikleri bulunan bir dopamin antagonistidir. Domperidon kan-beyin engelini kolaylıkla geçemez. Domperidon kullananlarda, özellikle yetişkinlerde ekstrapiramidal yan etkiler çok nadir görülmekle birlikte domperidon hipofizden prolaktin salgılanmasını artırmaktadır. Domperidonun anti-emetik etkisi, area postrema da kan-beyin engelini dışında 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Rabeprazol sodyum su ve metanolde çok çözünür; etanol, kloroform ve etil asetat ta serbestçe çözünür; eter ve n-hekzanda çözünmez. Rabeprazol sodyumun stabilitesi pH'nın bir fonksiyonudur; asit ortamda hızla parçalanır ve alkali ortamda daha stabildir.

Domperidon suda çok az çözünür, dimetilformamitte zor çözünür, metanolde az çözünür. Polimorfizm göstermektedir.

Rabeprazol

Emilim:

Rabeprazol sodyumun aside dayanıksız olması nedeniyle kapsül formu, ilacın mideden bozunmadan geçmesini sağlar ve bu nedenle rabeprazol sodyum absorpsiyonu ancak mideyi terk ettikten sonra gerçekleşir. 20 mg oral rabeprazol sodyum dozunun alınmasından 2–5 saat (T_{maks}) sonra doruk plazma (C_{maks}) konsantrasyonlarına ulaşılır. Rabeprazol sodyumun 10 ile 40 mg doz aralığında doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve eğri altındaki alan (EAA) değeri doğrusaldır. Her 24 saatte bir alınan 10 mg - 40 mg'lık dozlar birikime neden olmaz; çoklu dozların kullanılması, rabeprazol sodyum farmakokinetiklerini değiştirmez. Plazma yarı-ömrü 1–2 saattir. Oral 20 mg'lık bir dozun (intravenöz uygulamaya karşılık) mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %52'dir. Rabeprazol sodyum yüksek yağ içerikli besinlerle birlikte alındığında T_{maks} değişir ve absorpsiyonu 4 saat gecikir, ancak C_{maks} ve EAA değeri önemli oranda değişmez. Bu nedenle ilaç gıdalara bağlı olmaksızın alınabilir.

Dağılım:

Rabeprazol plazma proteinlerine %96.3 oranında bağlı halde bulunur.

Biyotransformasyon:

Rabeprazol sodyum yüksek oranda metabolize olur. Tiyoeeter (M1) ve karboksilik asit (M6), plazmadaki esas metabolitlerdir. Bu metabolitlerin önemli antisekretuar aktivite gösterdiği gözlenmemiştir. Daha düşük düzeylerde bulunan minör metabolitleri sülfon (M2), demetiltiyoeeter (M4), ve merkaptürik asid konjugatıdır (M5). *In vitro* çalışmalarda, temelde karaciğerde sitokrom P450 3A tarafından (CYP3A) sülfon metabolitine ve sitokrom P450 tarafından demetil rabeprazole metabolize olduğu gösterilmiştir. Tiyoeeter metaboliti, enzimatik olmayan yolla rabeprazol sodyumun indirgenmesiyle oluşur. Demetil (M3) metabolitinin az oranda salgı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu metabolit plazmada bulunmaz. Bazı alt popülasyonlarda (%3–5 Kafkasyalı ve %17–20 Asyalı) CYP2C19 aktivitesinin düşüklüğüne bağlı polimorfizm gözlenir. Bu grupta ilaç çok az oranda metabolize olduğu için bu kişiler zayıf metabolize edici olarak adlandırılır.

Eliminasyon:

^{14}C işaretli 20 mg'lık tek doz oral rabeprazol sodyum uygulamasından sonra, ilacın yaklaşık %90'ı, temelde tiyoeeter karboksilik asit, glukoronid metaboliti ve merkaptürik asit metaboliti halinde idrar ile atılır. Alınan dozun geri kalanı feçesle atılır. İdrar ve feçeste değişmeden kalan ilaca rastlanmamıştır. Saptanan total radyoaktivite %99.8 oranındadır. Total vücut klerensinin 283 ± 98 ml/dk olduğu hesaplanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Rabeprazol sodyum doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Domperidon

Emilim:

Domperidon, aç deneklerde oral uygulamadan sonra hızla emilir ve 30 ila 60 dakika sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral domperidonun mutlak biyoyararlanımı bağırsak duvarı ve karaciğerde bulunan yoğun ilk-geçiş metabolizmasına bağlı olarak düşüktür (yaklaşık %15). Domperidonun biyoyararlanımı normal deneklerde yemekten sonra alındığında artmış olsa da, gastrointestinal şikayetleri bulunan hastalar domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Azalan gastrik asidite 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 da biraz artar.

Dağılım:

Oral domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını indüklemeyiz; iki hafta boyunca günlük 30 mg'lık oral uygulamadan sonraki 90 dakikalık 21 ng/ml doruk plazma seviyesi, ilk dozdan sonraki 18 ng/ml ile neredeyse aynı olmuştur. Domperidon, %91 – 93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hayvanlar üzerinde radyoaktif işaretli ilaçlarla yapılan dağılım çalışmaları geniş bir doku dağılımı olduğunu ve beyindeki konsantrasyonun düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda az miktarda ilacın plasentaya geçtiği gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Domperidon, hidrosilleme ve N-dealkilasyon ile hızlı ve geniş bir hepatik metabolizmaya uğrar. Tanı amaçlı inhibitörlerle gerçekleştirilen *in vitro* metabolizma deneyleri, CYP3A4'ün domperidonun N-dealkilasyonundan sorumlu olan sitokrom P-450 olurken CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1'in domperidonun aromatik hidrosillemesinden sorumlu olduğunu ortaya koymuştur.

Eliminasyon:

Oral dozun %31'i idrarla, %66'sı da dışkıyla atılmaktadır. Değişmeden vücuttan atılan ilacın oranı düşüktür (dışkı atılımının %10'u ve idrar atılımının yaklaşık %1'i). Tekli oral dozdan sonraki plazma yarılanma ömrü sağlıklı deneklerde 7-9 saat olurken şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha uzundur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Domperidon doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Alınan doz vücut kütlesi ve boya göre ayarlandığında, kadın ve erkek hastalar için rabeprazol sodyum farmakokinetikleri arasında klinik olarak önemli bir farklılık olmamıştır.

Yaşlı hastalar:

Rabeprazolün eliminasyonu yaşlılarda kısmen azalmıştır. Sağlıklı yaşlılarda 7 gün boyunca günde 20 mg rabeprazol sodyum uygulamasından sonra, sağlıklı genç gönüllülerle karşılaştırıldığında EAA değeri yaklaşık iki katına çıkmıştır, C_{maks} %60 ve $t_{1/2}$ yaklaşık %30 oranında artmıştır. İlacın günde bir kez kullanılması sonrasında rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Stabil, idame hemodiyaliz uygulaması gerektiren son-evre böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 5 ml/dk/1.73m²), 20 mg oral dozun alınmasından sonra rabeprazol sodyum atılımı sağlıklı gönüllülerle benzer olmuştur. Bu hastalarda EAA ve C_{maks} sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında karşılık gelen parametrelerden %35 daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde ortalama yarı-ömür 0.82 saat, hemodiyaliz boyunca hastalarda 0.95 saat ve hemodiyaliz sonrasında ise 3.6 saat olmuştur. Sürekli hemodiyaliz gerektiren hastalarda ilacın klerensi sağlıklı gönüllülerin yaklaşık 2 katı olarak bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

10 hastayla yapılan tek doz çalışmasında, hafif ve orta derecede (Child–Pugh sınıflaması A ve B) kronik karaciğer sirozu olan hastalara 20 mg rabeprazol sodyum verilmesinden sonra, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında EAA iki katına çıkmıştır, rabeprazol sodyum eliminasyon yarı-ömrü 2–3 kat artmıştır, total vücut klerensi yarıdan daha az düzeye inmiştir. 12 hastayla yapılan çoklu doz çalışmasında, 8 gün boyunca 20 mg rabeprazol sodyum alan hafif ve orta derecede (Child–Pugh sınıflaması A ve B) karaciğer yetmezliği olan hastaların EAA ve C_{maks} değerleri, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık %20 oranında artmıştır ve ilacın eliminasyonu azalmıştır; ilaca bağlı önemli emniyet sorunları ile karşılaşılmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child–Pugh sınıflaması C) olan kişilerle ilacın kullanımına dair veri yoktur.

CYP2C19 Polimorfizm:

Yedi gün boyunca günlük 20 mg rabeprazol uygulamasını takiben, CYP2C19 yavaş metabolize edicilerin EAA ve $t_{1/2}$ parametreleri, geniş metabolize edicilerdeki parametrelerin sırasıyla yaklaşık 1.9 ve 1.6 katı olmasına karşın, C_{maks} sadece %40 oranında artmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Rabeprazol

Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, insanlarda kullanılacak en yüksek düzeyden daha fazla oranda maruz kalındığında gözlemlenmiştir ve bu klinik açıdan fazla önem taşımamaktadır.

Mutajenite üzerine yapılmış çalışmalar belirsiz sonuçlar vermiştir. Fare lenfoma hücre hatlarındaki testler pozitif sonuç vermiştir, fakat in vivo mikronükleus ve in vitro DNA onarım testleri negatif olarak sonuçlanmıştır.

Karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Domperidon

Elektrofizyolojik in vitro ve in vivo çalışmalar, domperidonun insanlardaki QT süresini uzatma konusunda orta düzeyde genel bir riske işaret etmektedir. HERG ile transfekte edilen izole hücreler ve izole kobay miyositleri üzerinde gerçekleştirilen in vitro deneylerde oranlar, maksimum günlük doz olan 20 mg'ın (günde 4 kere) 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 points'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

Magnezyum oksit (ağır)

Mannitol DC (E421)

Mısır nişastası
Povidon K 30
Hidroksipropil selüloz
Sodyum stearil fumarat
Hipromeloz E15
Talk
Hipromelloz Ftalat (HP55s)
Trietil Sitrat
Titanyum dioksit (E171)
Laktoz monohidrat (powder)
Avicel pH 102
Starch RX 1500
Sodyum Lauril sulfat
Aerosil 200
Magnezyum stearat
Ponceau 4R (E124)
Kapsül içeriği olarak;
Jelatin
Indigotine-FD&C Blue2 (E132)
Eritrosin-FD&C Red3 (E127)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 kapsül Poliamid / Alüminyum / PVC blister ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

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

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

E-posta: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

251/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ