

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RABENOL 20 mg enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rabeprazol Sodyum 20,0 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum Stearil Fumarat 2,0 mg

Mannitol (E421) 24,0 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet.

Yuvarlak, bikonveks, sarı renkli, enterik kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RABENOL 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 derece ile çok şiddetli gastro-özofajiyal reflü hastalığının semptomatik tedavisi (semptomatik GÖRH)
- Zollinger-Ellison Sendromu

RABENOL enterik kaplı tablet ayrıca uygun antibakteriyel terapötik tedavi rejimleriyle kombinasyon halinde, peptik ülser hastalarında *Helicobacter pylori* eradikasyonu için de 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 defa sabahları alınmak üzere 20 mg'dır.

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 doz dört ile sekiz hafta boyunca günde bir kez 20 mg'dır.

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Uzun Dönemli Tedavisi (GÖRH idame): Uzun dönemli tedavide, hastanın yanıtına göre günde bir adet 10 mg veya 20 mg idame dozu kullanılabilir

Orta Derece ile Çok Şiddetli Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Semptomatik Tedavisi (semptomatik GÖRH): Özofajiti olmayan hastalarda günde bir defa 10 mg. Eğer dört hafta sonunda semptom kontrolü sağlanamazsa, hastanın yeniden muayenesi ve değerlendirilmesi gerekir. Semptomlar giderildikten sonraki dönemde, ihtiyaç hissedildiğinde günde tek doz 10 mg kullanılarak semptom kontrolü sağlanabilir.

Zollinger-Ellison Sendromu: Erişkinler için önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 60 mg'dır. Doz, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre 120 mg/gün'e kadar arttırılabilir. 100 mg/gün'e kadar olan dozlar, günlük tek doz şeklinde verilebilir. 120 mg/gün'lük dozlar günde iki kez 60 mg 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 RABENOL 20 mg enterik kaplı tablet + günde iki kez 500 mg klaritromisin ve günde iki kez 1 g amoksisilin.

Uygulama şekli

Günde tek doz tedavi gerektiren endikasyonlar için RABENOL 20 mg enterik kaplı tablet sabahları, herhangi bir şey yemeden önce alınmalıdır. Ne gün içindeki alınma zamanının, ne de besinlerin rabeprazol sodyum aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisinin varlığı gösterilmemiş olmakla birlikte bu rejim tedaviye uyumu kolaylaştıracaktır.

Hastalar, RABENOL 20 mg enterik kaplı tabletlerin çiğnenmeden ya da kırılmadan bir bütün halinde yutulması gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

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 RABENOL kullanımı için Bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon:

Bu yaş grubunda kullanımına ilişkin deneyim bulunmadığı için, RABENOL'ün çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RABENOL rabeprazol sodyum, ya da formülasyondaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir. PARIET, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

Hastalar RABENOL tabletleri çiğnmeden ve kırmadan bütün olarak yutmaları konusunda uyarılmalıdır.

Çocuklarda, rabeprazol kullanımına dair deneyim mevcut olmadığından, kullanımı uygun değildir.

Pazarlama sonrası raporlarda kan diskrazileri mevcuttur (trombositopeni ve nötropeni). Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

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.

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 karşılaşılmemiştir. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabeprazol kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda RABENOL tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir.

Rabeprazol'un atazanavir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5.).

RABENOL dahil, proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyon riskini artırabilir. (Bkz. Bölüm 5.1).

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.

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.

Rabeprozol ile Metotreksatın Birlikte Kullanımı:

Literatürde, PPI'ların metotreksat (öncelikle yüksek dozda; bkz. metotreksat kısa ürün bilgisi) ile birlikte kullanımının metotreksatın ve/veya metobolitin serum seviyelerini yükseltebildiği ve sürelerini uzatabildiği, ve bu durumun muhtemelen metotreksat toksisitesine yol açtığı öne sürülmektedir. Yüksek doz metotreksat uygulamasında, bazı hastalarda PPI'nın geçici bir süre geri çekilmesi düşünülebilir.

B12 vitamini Emilimi üzerine etkileri:

Tüm asit baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi, rabeprazol sodyum, mide özsuyunda asit azlığına veya eksikliğine bağlı olarak vitamin B12 (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum uzun süreli tedavide, depolarında eksiklik olan hastalarda veya B12 emilimi düşük olma riski bulunan hastalarda ilişkili klinik belirtiler görüldüğünde göz önünde bulundurulmalıdır.

Subakut kütanöz lupus eritematozus (SCLE):

Proton pompası inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalıdır ve sağlık mesleği mensubu RABENOL tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompası inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimleri:

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. Bu karışıklığı önlemek için, CgA düzeyleri ölçülmeden en az 5 gün önce RABENOL tedavisi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Eğer başlangıçtaki CgA ve gastrin düzeyleri referans aralığa geri dönmediyse, PPI tedavisine ara verildikten 14 gün sonra ölçümler tekrar edilmelidir. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

Sodyum Uyarısı:

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

Mannitol Uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 24,0 mg mannitol (E421) ihtiva eder; dozu nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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, antifungal plazma seviyelerinde önemli derecede azalma ile sonuçlanır. Bu nedenle, ketokonazol veya itrakonazol RABENOL ile birlikte alındığında, doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin kontrolü için hastanın izlenmesi gerekli olabilir.

Klinik çalışmalarda, Rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antasitler kullanılmıştır. Özel bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, likid antasitler ile herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülere atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg 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, rabeprazolünde dahil olduğu PPI'ler atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.4.).

Metotreksat:

Vaka raporları, yayınlanmış popülasyon farmakokinetik çalışmaları ve retrospektif analizler, PPI'ların ve metotreksatın (öncelikle yüksek dozda; bkz. metotreksat kısa ürün bilgisi) birlikte uygulanmasının metotreksatın ve/veya metoboliti olan hidroksimetotreksatın serum seviyelerini yükseltebildiği ve sürelerini uzatabildiğini göstermektedir. Ancak, metotreksatın PPI'lar ile resmi bir ilaç etkileşimi çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik:

Rabeprazol'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, sıçanlarda düşük düzeyde fetoplental geçiş olmakla birlikte, rabeprazol sodyum nedeniyle fetusta zararlı etkiler olduğu gösterilmemektedir. RABENOL 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 RABENOL 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 RABENOL'un 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

Kontrollü klinik çalışmalarda en sık rastlanan advers etkiler baş ağrısı, diyare, karın ağrısı, asteni, flatülans, döküntü ve ağız kuruluğu olmuştur. Klinik çalışmalarda gözlenen advers olayların çoğunluğu hafif ya da orta şiddette ve geçici olmuştur.

Aşağıdaki advers olaylar, klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir. 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 tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Seyrek: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lökositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık^{1,2}

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi, hipomagnezemi⁴

Psikiyatrik hastalıklar

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

Respiratuar, torasik ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon, flatülans, fundik bez polipleri (benign)

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat duyusu bozuklukları

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatit, sarılık, hepatik ensefalopati³

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem²

Seyrek: Kaşıntı, terleme, büllöz reaksiyonlar²

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

Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematozus (SCLE)⁴

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Spesifik olmayan ağrı, sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacakta kramplar, artralji, kalça, bilek, omurga kırılması⁴

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner kanal enfeksiyonu

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistem ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, grip benzeri hastalık

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titremeler, yüksek ateş

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış³

Seyrek: Kilo artışı

¹ Yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne dahil

² Eritem, büllöz reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları, genellikle tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır.

³ Altta yatan siroz hastalığı olan kişilerde ender olarak hepatik ensefalopati bildirimleri yapılmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastaların tedavisinde, RABENOL[®] ilk kez başlanacaksa, hekimin dikkatli olması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

⁴ Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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: 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: Beslenme kanal ve metabolizması, peptik ülser ve gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) için kullanılan proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02B C04

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 asid 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 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.

Rabeprazol gibi, 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*, *Campylobacter* ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini artırabilir.

Serum Gastrini Üzerindeki Etkiler: Klinik çalışmalarda hastalar, günde bir kez 10 ya da 20 mg rabeprazol sodyum ile 43 aya kadar varan süreler ile tedavi edildiler. Serum gastrin düzeyleri ilk 2 ilâ 8 hafta süresince, asid sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerin bir yansıması olarak yükseldi ve tedavinin devamı süresince stabil kaldı. Gastrin değerleri, genellikle tedavinin bırakılmasından 1 ya da 2 hafta içinde, tedavi öncesi değerlere döndü.

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. Otuz altı aylık sürekli tedavi altında izlenen 250'yi aşkın hastada, başlangıç döneminde var olan bulgularda 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.

Sekresyon engelleyici ilaçlar ile tedavi süresince serum gastrin düzeyi azalmış asit sekresyonuna karşılık artar. Ayrıca, azalmış gastrik asidite nedeniyle CgA düzeyi artar. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemeleriyle karışabilir.

Güncel yayınlanmış bulgular, CgA düzeyleri ölçülmeden 5 gün ila 2 hafta öncesinden proton pompa inhibitörlerinin bırakılmasını desteklemektedir. Böylece yanlış pozitif sonuçlara neden olabilen artmış CgA düzeyleri referans aralığa geri dönecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

RABENOL, rabepazol sodyumun enterik kaplı (gastro-rezistan) tablet formülasyonudur. Enterik kaplı tablet formu, rabepazolün aside dayanıksız olması nedeniyle gereklidir. Rabepazolün absorpsiyonu da bu nedenle ancak tablet mideyi terkettikten sonra başlar. Absorpsiyon hızlıdır; rabepazolün pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3,5 saat sonra oluşur. Rabepazol'ün pik plazma konsantrasyonları (C_{maks}) 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, rabepazol sodyumun emilimini etkilemez.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Rabepazol sodyum, proton pompa inhibitörleri(PPI) sınıfının diğer üyeleri gibi karaciğerde sitokrom P450 (CYP450) sistemi aracılığı ile metabolize edilir. İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar rabepazol sodyumun CYP450 izoenzimleri (CYP2C19 and CYP3A4) ile metabolize edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda, beklenen insan plazma konsantrasyonlarında rabepazol CYP3A4 üzerinde induksiyon veya inhibisyona yol açmamıştır. *In vitro* çalışmalar her zaman *in vivo* durumun göstergesi olmamasına rağmen bu bulgular rabepazol ile siklosporin arasında bir etkileşme beklenmediğini göstermektedir. İnsanlarda tiyoeter (M1) ve karboksilik asid (M6), plazmadaki esas metabolitlerdir. Daha düşük düzeylerde gözlenen minör metabolitleri ise sülfon (M2), demetiltiyoeter (M4), ve merkaptürik asid konjugatıdır (M5). Yalnızca demetil (M3) metabolitinin küçük bir salgı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu metabolit plazmada bulunmaz.

Eliminasyon:

^{14}C 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.

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/1,73m²), rabeprazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki EAA ve C_{maks}, sağlıklı gönüllülerde karşılık gelen parametrelerden %35 daha düşük bulunmuştur. Rabeprazol'ün ortalama yarıömrü, sağlıklı gönüllülerde 0,82 saat, hemodiyaliz esnasında 0,95 saat ve hemodiyaliz sonrasında 3,6 saat bulunmuştur. İdame hemodiyaliz uygulaması gereken böbrek hastalarında ilacın klerensi, 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 yarıömrü 12,3 saat, sağlıklı gönüllülerde 2,1 saat bulunmuştur. Her iki gruptaki farmakodinamik yanıt (mide pH'sının kontrolü) klinik olarak kıyaslanabilir durumdadır.

Yaşlılar: Rabeprazol'ün 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

Klinik olmayan etkiler sadece insanlardaki maksimum maruziyet düzeyini yeterince aşan veya maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir; bu sebeple insanlardaki 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

Mannitol (E421)

Mısır nişastası

Polivinilpirolidon

Hidroksipropil selüöz LH 11

Sodyum stearil fumarat

Hipromelloz E15

Hipromelloz ftalat

Trietil sitrat

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Opadry yellow 04F52201*

* içeriği:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol

Sarı demir oksit (E172iii)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Buzdolabına koymayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 enterik kaplı tablet, Alu/Alu folyo blister ambalaj içerisinde 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/537

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 27.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ