

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DERAZOL DDR 25 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deksrabeprazol sodyum 25,00 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol DC (E421)	60,00 mg
Sodyum stearil fumarat	5,00 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,04 mg
Ponceau 4R lak (E124)	0,032 mg
Günbatımı sarısı (E110)	0,039 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

DDR Kapsül (dual etkili kapsül)

DERAZOL DDR 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 içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DERAZOL DDR, 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

- DERAZOL DDR 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:

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 kapsüldür.

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 kapsüldür.

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Uzun Dönemli Tedavisi (GÖRH idame): Uzun dönemli tedavide, hastanın yanıtına göre günde bir kapsüldür.

Orta Derece ile Çok Şiddetli Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Semptomatik Tedavisi (semptomatik GÖRH): Özofajiti olmayan hastalarda günde bir kapsüldür. 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 günlük doz 30 mg ila 60 mg arasındadır. Doz hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanabilir. 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 DERAZOL DDR 25 mg + günde iki kez 500 mg klaritromisin ve günde iki kez 1 g amoksisilin.

Uygulama şekli:

Günde tek doz tedavi gerektiren endikasyonlar için DERAZOL DDR sabahları, herhangi bir şey yemeden önce alınmalıdır. Ne gün içindeki alınma zamanının, ne de besinlerin deksrabepazol sodyum aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisinin varlığı gösterilmemiş olmakla birlikte, bu rejim tedaviye uyumu kolaylaştıracaktır.

Hastalar, DERAZOL DDR kapsüllerin çiğnenmeden ya da kırılmadan bir bütün halinde yutulması gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar. DERAZOL DDR yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır.

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 DERAZOL DDR kullanımı için "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı popülasyonda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

Çocuklarda, DERAZOL 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 karşılaşmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabepazol kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu tip hastalarda rabepazol tedavisi ilk kez başlatıldığında doktorların dikkatli olmaları önerilir.

DERAZOL 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.

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

Klinik araştırmalarda hepatik enzim anomalileri görülmüştür ve pazarlama sonrası kullanımda bildirilmiştir. Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabepazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

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

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. monitörizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

DERAZOL DDR her kapsülünde 1 mmol'den 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.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksrabepazol rabeprazolün 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 rabepazol sodyumun varfarin, fenitoin, teofilin ya da diazepam da dahil, 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 rabepazol sodyum, 1000 mg amoksisilin, 500 mg

klaritromisin ya da bu 3 ajandan, 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. Absorpsiyonları pH'ya bağımlı olan bileşiklerle bir etkileşme oluşabilir. Özellikle rabeprazol sodyumun ketokonazol veya itrakonazol ile birlikte uygulanması, sağlıklı bireylerde ketokonazol düzeyinde % 30'luk bir azalma ve taban digoksin seviyelerinde %22'lik bir artışla sonuçlanır. Bu nedenle, absorpsiyonları pH'ya bağımlı digoksin, ketokonazol veya diğer ilaçlar DERAZOL 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 yiyecekle 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'ün, 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 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).

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 yürütölen üreme çalışmaları, sıçanlarda düşük düzeyde fetoplasental geçiş olmakla birlikte, rabeprazol sodyum nedeniyle fetusta zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. DERAZOL DDR gebelik süresince kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Rabeprazol sodyumun insan sütüne geçiş geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlarda çalışma yapılmamıştır. Ancak sıçanlarda, rabeprazol sodyum meme sekresyonu ile atılır. Bu nedenle emzirme sırasında DERAZOL DDR kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/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 DERAZOL 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 makinaları kullanmaktan kaçınılması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Deksrabeprazol rabeprazolün R-(+)-enantiyomeri olduğundan, rabeprazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

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 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 bozuklukları

Seyrek: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lökositoz

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Periferel ödem

Göz bozuklukları

Seyrek: Görme bozukluğu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

Gastrointestinal bozukluklar

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

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat duyusu bozuklukları

Hepato-bilier bozukluklar

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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 dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Spesifiye edilmemiş ağrılar, sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacaklarda kramplar, artralji

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonu

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Asteni, grip benzeri sendrom

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme/ürperme, ateş

Ölçülen 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, DERAZOL DDR 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: A02BC04

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 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 sülfonamid 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 paryetal hücrelerin salgı yüzeylerinde gastrik H⁺/K⁺ATPaz enzim sistemi inhibisyonuyla gastrik asit salgılanmasını baskılayan bir proton pompa inhibitörüdür.

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, gastro-özofajiyal hastalık tedavisinde deksrabeprazol 10 mg/gün tedavisinin etkinliği ve güvenliği doğrulanmıştır ve ayrıca peptik ülser tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.

Randomize, çift kör bir karşılaştırma çalışmasında gastro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisinde rabeprazol 20 mg ve deksrabeprazol 10 mg'ın etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Rabeprazol 20 mg ile karşılaştırıldığında, deksrabeprazol 10 mg ile regürjitasyonda \geq %50 iyileşme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.002). Semptomlarda iyileşme deksrabeprazol ile 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 oranında bulunmuştur. Tedavi sonrasında özofajit iyileşme insidansı rabeprazol grubu ile karşılaştırıldığında (%65.2) deksrabeprazol grubunda daha yüksek bulunmuştur (%95.2). Deksrabeprazol, GÖRH tedavisinde rabeprazole kıyasla daha iyi etki göstermiştir.

Başka bir çalışmada gastro-özofajiyal reflü hastalığında deksrabeprazol 10 mg/gün ve deksrabeprazol 20 mg/gün etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar 28 gün boyunca günde bir kez deksrabeprazol 10 mg, günde iki kez deksrabeprazol 10 mg veya günde bir kez 20 mg deksrabeprazol almak üzere randomize edilmişlerdir. Tüm tedavi gruplarında 14. günde VAS puanlarında azalma olmuş ve 28. güne (tedavi bitimi) kadar daha fazla düşmüştür. 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.

Salgı Azaltıcı Aktivite:

Oral yoldan 20 mg dozunda rabeprazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde başlar, maksimum etkiye iki ila dört saat içinde ulaşılır. Rabeprazol sodyumun ilk dozundan 23 saat sonra bazal ve besin uyarılı asit salgısının inhibisyonu sırasıyla %69 ve %82'dir ve inhibisyon süresi 48 saate kadar uzar. Rabeprazol sodyumun asit 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.

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 *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

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 ila 8 hafta süresince, asit sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerin bir yansıması olarak yükselmiştir ve tedavinin devamı süresince stabil kalmıştır. Gastrin düzeyleri, genellikle tedavinin bırakılmasından sonra 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 gastrit 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 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deksrabeprazolün farmakokinetik profili, yüksek C_{maks} ve EAA değeri ile, S(-)-enantiyomere üstündür. Rabeprazol enantiyomerlerinin CYP2C19 genotipiyle ilişkili farmakokinetik profili, 24 sağlıklı Japon olguya [8'i homEM (homozigot hızlı metabolize edici), 8'i hetEM (heterozigot hızlı metabolize edici) ve 8'i PM (yavaş metabolize edici)] 20 mg rasemik rabeprazol verilerek değerlendirilmiştir. (S)-rabeprazol enantiyomeri ile karşılaştırıldığında (R)-rabeprazol enantiyomerinin; homEM, hetEM ve PM'lerdeki $EAA_{0-\infty}$ değeri sırasıyla 1.8, 2.2 ve 2.4 kat daha yüksek çıkmıştır. (S)-rabeprazol enantiyomeri ile karşılaştırıldığında (R)-rabeprazol enantiyomerinin; homEM, hetEM ve PM'lerdeki C_{maks} değeri sırasıyla 1.7, 1.9 ve 1.8 kat daha yüksek çıkmıştır ($p < 0.005$).

Rabeprazolün absorpsiyonu hızlıdır; pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3.5 saat sonra oluşur. Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve EAA'sı, 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-ömürü, 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)		
C_{maks} (ng/ml)	257 ± 116	279 ± 76	330 ± 97
T_{maks} (sa)	3.6 ± 0.7	2.9 ± 0.4	3.5 ± 0.9
$T_{1/2}$ (sa)	$0.8 \pm 0.2^*$	$0.9 \pm 0.2^*$	1.7 ± 0.4
EAA (ng/sa.ml)	$514 \pm 258^*$	$573 \pm 75^*$	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:

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.

In vitro çalışmalarda rabeprazol primer olarak non-enzimatik yöntem ile daha sonra stereoselektif olarak CYP3A4 ile (R)-rabeprazole reokside olan rabeprazol-tiyoeter'e indirgenir ve CYP2C19 ile kısmi olarak desmetilrabeprazol-tiyoeter'e metabolize olur. Ayrıca (R)-

rabeprazol enantiyomerinin CYP2C19 aracılı metabolizasyonu (S)-rabeprazol enantiyomerine göre daha yüksek derecededir.

Eliminasyon:

(S)-rabeprazolün eliminasyon yarı ömrü homEM ve PM'ler arasında farklılık göstermezken, (R)-rabeprazolün eliminasyon yarı ömrü homEM'dekilere göre PM'lerde anlamlı derecede daha uzundur (0.8 saate karşılık 1.7, $p < 0.0001$).

^{14}C 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, merkaptirik 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

Deks-rabeprazol rabeprazolün R-(+)-enantiyomeri olduğundan, rabeprazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

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 klerensi, sağlıklı gönüllülerdeki değerlerin 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.

Yaşlı hastalar:

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

Deksrabeprazol rabeprazolün R-(+)-enantiyomeri olduğundan, rabeprazole ilişkin bilgiler verilmiştir.

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. Karsinogenisite çalışmaları insanlar için özel bir 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

Geçerli değildir.

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

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)

252/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 29.08.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ