

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RABEDİC 20/100 mg MR kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Rabeprazol sodyum	20.00 mg
Diklofenak sodyum	100.00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol DC (E 421)	24.00 mg
Sodyum stearil fumarat	2.00 mg
Laktoz DC	19.00 mg
Lesitin(soya) (E 322)	0,14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

MR kapsül.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

RABEDİC MR, endoskopik olarak gastrointestinal (Gİ) ülser veya GÖRH varlığı kanıtlanan hastalarda osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artrit, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenorenin ve enflamasyonun tüm derecelerinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Genel bir öneri olarak, doz kişiye göre ayarlanmalı ve olası en kısa süreyle etkili en düşük doz verilmelidir.

Erişkinlerde tavsiye edilen başlangıç dozu günde 1 adet 20/100 mg RABEDİC MR kapsüldür. Daha hafif vakalarda, uzun süreli tedavide olduğu gibi, günde bir kez bir adet 20/100 mg RABEDİC MR kapsül verilmesi genellikle yeterlidir.

Semptomlar gece veya sabah en belirgin olduğunda, RABEDİC MR tercihen akşam verilmelidir.

**Uygulama şekli:**

RABEDİC MR bir bardak su ile yutulmalıdır.

RABEDİC MR'ın oral yolla yemeklerle birlikte alınması önerilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda RABEDİC MR kullanırken bir önlem olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Pediyatrik popülasyon:**

Dozundan dolayı, RABEDİC MR çocuklar ve ergenler (18 yaş altı) için uygun değildir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda, temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle zayıf veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalarda etkili en düşük doz verilmesi tavsiye edilir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

RABEDİC MR,

- Diklofenak sodyuma, rabeprazol sodyuma, süstitüe benzimidazollere (esomeprazol ve lansoprazol vb.) ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebe ve emziren hastalarda,
- Şiddetli karaciğer, böbrek veya kalp yetmezliğinde (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),

- Kanama veya perforasyon mevcudiyeti veya öyküsü,
- Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi, RABEDİC MR da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİİ kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anafilaktoid reaksiyonlar ve Önceden var olan astım).
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

RABEDİC MR lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **Rabeprazol Sodyum**

###### **Uyarılar**

Rabeprazol sodyum tedavisine olumlu yanıt alınması, midede ya da yemek borusunda malignite–olmadığını göstermez. Bu nedenle RABEDİC MR tedavisine başlamadan önce, malignite ihtimali göz ardı edilmemelidir.

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

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

Hafif ya da orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyet olarak uyumlu kontrollere göre, ilaca bağlı önemli güvenlik sorunları ile karşılaşılmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabeprazol sodyum kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda RABEDİC MR tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir. Rabeprazol sodyumun atazanavir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Alternatif bir etioloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle tablo düzelmiştir.

Rabeprazol sodyum ile ilişkili pazarlama sonrası raporlarda kan diskrazileri mevcuttur (trombositopeni ve nötropeni). Klinik araştırmalarda hepatik enzim anomalileri görülmüştür ve rabeprazol sodyumun pazarlama izninden bu yana bildirilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Zayıf ve vücut ağırlığı düşük yaşlı hastalarda daha önemli olmak üzere, düşük doz tercih edilmelidir.

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla 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 laboratuarda yapılmalıdır.

## Diklofenak Sodyum

### Uyarılar:

#### Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (CV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görülme riskini arttırmaktadır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen COX-2 selektif bir NSAİİ üzerinde gerçekleştirilen iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

#### Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak sodyum da hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye cevapları bozulabilir. Diklofenak sodyum da dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diklofenak sodyum tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

#### Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Diklofenak sodyum dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, RABEDİC MR sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Diklofenak dahil NSAİİ'ler, mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti ile veya belirti olmadan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını arttırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak yapılan çalışmalarda, Gİ kanama riskini arttıracı olan aşağıdakiler gibi birlikte uygulanan bir çok tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek bir çok durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması. Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalar tarafından bildirilmiştir; bu nedenle bu gibi durumları olan hastalarda popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Renal etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiler nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda NSAİİ uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikar renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyona sebep olma riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulması, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönmektedir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

Diklofenak sodyumun ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda RABEDİC MR tedavisi önerilmemektedir. Eğer RABEDİC MR tedavisi başlatılmışsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, diklofenak ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. RABEDİC MR, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi, diklofenak sodyum da farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun semptom ve belirtilerini maskeleyebilir.

Deri reaksiyonları:

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda

bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde diklofenak sodyum kullanımını durdurulmalıdır.

#### Hamilelik:

Gebeliğin geç dönemlerinde diğer NSAİİ'ler gibi diklofenak sodyum da kullanılmamalıdır, çünkü duktus arteriosusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

#### Önlemler:

##### Genel:

Sinerjistik yararları ortaya koyan herhangi bir kanıtın olmaması ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle içeriğindeki diklofenak sodyumdan dolayı RABEDİC MR'ın, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörler de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Diklofenak sodyumun kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

RABEDİC MR'ın içeriğindeki diklofenak sodyumun [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

##### Hepatik etkiler:

Durumları şiddetlenebileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda RABEDİC MR reçetelendiğinde yakın tıbbi takip yapılmalıdır.

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testlerinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer



nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

RABEDİC MR ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse RABEDİC MR ile tedavi kesilmelidir.

Prodromal semptomlar olmaksızın diklofenak kullanımı ile hepatit görülebilir. Hepatik porfirisisi olan hastalarda RABEDİC MR kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü ~~bir~~ atağı tetikleyebilir.

Hematolojik etkiler:

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. RABEDİC MR da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar RABEDİC MR kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak), astım alevlenmeleri gibi NSAİİ'ler ile reaksiyonlar (analjeziklere tahammülsüzlük/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi ya da ürtiker diğer hastalardan daha siktir. Bu nedenle, bu hastalara özel dikkat gösterilmesi önerilir (acil durum için hazır olma). Bu durum, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtiker bulunan hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktiflik bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara RABEDİC MR verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler:

Diklofenak dahil tüm diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi Gİ hastalık belirtileri gösteren veya geçmişinde gastrik veya intestinal ülserasyon, kanama ya da perforasyonu düşündüren bir hikayesi olan hastalarda yakın medikal takip zorunludur ve RABEDİC MR reçetelenirken özel dikkat gösterilmelidir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİİ dozu arttıkça Gİ kanama riski artar.

Kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda Gİ kanama riskini azaltmak için, tedaviye başlanmalı ve etkili en düşük dozda tutulmalıdır.

Bu hastalarda ve beraberinde düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA)/aspirin ya da Gİ kanama riskini arttıracak başka tıbbi ürünler kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlarla (örn. proton pompası inhibitörleri ya da misoprostol) kombine tedavi düşünülmelidir.

Başta yaşlılar olmak üzere Gİ toksisite öyküsü olan hastalar, her türlü alışılmadık abdominal semptomu (özellikle Gİ kanama) bildirmelidir. Beraberinde, sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, anti-trombosit ajanlar ya da selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttıracak ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Durumları şiddetlenebileceği için ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın medikal takip yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Renal etkiler:

NSAİİ tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda ve herhangi bir nedenle örneğin; büyük bir ameliyat öncesi veya sonrasında olduğu gibi önemli

ekstraselüler sıvı açığı olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Böyle vakalarda RABEDİC MR kullanıldığında, ihtiyat tedbiri olarak, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi tavsiye edilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi duruma dönülür.

#### Laboratuvar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse RABEDİC MR alımı durdurulmalıdır.

#### Sodyum uyarısı

RABEDİC MR her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### Laktoz uyarısı

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Mannitol uyarısı

RABEDİC MR her dozunda 24 mg mannitol (E 421) ihtiva eder; dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Rabeprazol Sodyum

##### Sitokrom P450 Sistemi:

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

Sağlıklı kişilerde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun, varfarin, fenitoin, 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 rabeprazol sodyum, 1000 mg amoksisilin, 500 mg klaritromisin ya da bu 3 ajandan, yani rabeprazol, amoksisilin ve klaritromisinden (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 rabeprazolün EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla % 11 ve % 34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisinin (aktif klaritromisin metaboliti) EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla % 42 ve % 46 artmıştır. Rabeprazol ve 14-hidroksiklaritromisine maruz kalmadaki bu artışın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

Gastrik asit sekresyonunun inhibisyonuna bağlı etkileşimler:

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

Antiasitler:

Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antiasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik çalışmada, likit antiasitler (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, rabeprazolün, 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### Diklofenak Sodyum

##### ADE-inhibitörleri ve ARB'ler:

Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

##### Aspirin:

Diklofenak aspirinle birlikte verildiğinde, serbest diklofenak klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

##### Furosemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, diklofenak kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (bkz. bölüm 4.4 Özel

kullanım uyarıları ve önlemleri – Renal etkiler) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Lityum:

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmakta ve renal klerens de ortalama %20 azalmaktadır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eşzamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat:

NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır. Diklofenak dahil NSAİİ'lerin metotreksat ile tedaviden 24 saatten daha az bir zaman önce veya sonra verilmesine dikkat edilmesi önerilir. Çünkü, metotreksatın kandaki konsantrasyonları yükseltilir ve toksisitesi artabilir.

Varfarin:

Varfarin ve NSAİİ'lerin GI kanamalar üzerindeki etkisi sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi GI kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Diüretikler ve antihipertansif ilaçlar:

Diğer NSAİİ'ler gibi, diklofenakın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla [örn. beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri] birlikte kullanılması, antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, söz konusu kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksosite nedeniyle özellikle diüretikler ve ADE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak başladıktan sonra ve daha sonra da periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir. Potasyum tutucu ilaçlarla birlikte kullanıldığında, serum potasyum düzeylerinde artış olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri sık sık izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Digoksin:

Birlikte kullanıldığında diklofenak, digoksinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum digoksin düzeyinin takibi önerilir.

Diğer NSAİİ'ler ve kortikosteroidler:

Diklofenak ve diğer sistemik NSAİİ'ler ya da kortikosteroidlerin birlikte uygulanması GI istenmeyen etkilerin sıklığını arttırabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antikoagülanlar ve antitrombosit ilaçlar:

Birlikte uygulanmaları kanama riskini arttırdığı için dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Klinik çalışmalarda diklofenakın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender durumlarda kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):

Diklofenak dahil sistemik NSAİİ'ler ve SSRI'lerin birlikte uygulanmaları GI kanama riskini arttırabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenakın oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte, onların klinik etkilerini etkilemeksizin verilebileceğini göstermiştir. Ancak, çok ender olarak diklofenak ile tedavi sırasında antidiyabetik ilaçların dozunu ayarlamayı gerektirecek hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte uygulanmaları sırasında önlem olarak kan glukozu düzeyinin takibi önerilir.

Siklosporin ve takrolimus:

Diklofenak diğer NSAİİ'ler gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksitesini arttırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanılan doza göre daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİİ'lerin takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksitenin olası risk artışına neden olabilir. Bu, kalsineurin ve NSAİİ'lerin her ikisinin renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar:

NSAİİ'ler ile kinolonların birlikte kullanılmalarından dolayı çok ender olarak konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Mifepriston:

NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azalttığından, mifepriston kullanımından sonra 8-12 gün NSAİİ'ler kullanılmamalıdır.

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

Diklofenak ile aktif CYP2C9 inhibitörleri (sülfipirazon ve vorikanozol) birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi önerilir, bu pik plazma konsantrasyonunda önemli artışa neden olabilir ve diklofenak metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle diklofenak maruziyeti ile sonuçlanabilir.

Fenitoin:

Diklofenak ile eşzamanlı fenitoin kullanımında, fenitoine maruziyetteki beklenen artış nedeniyle, fenitoin plazma konsantrasyonu takip edilmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyona ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester)

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

RABEDİC MR içeriğindeki rabeprazol sodyumdan dolayı çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tibben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. RABEDİC MR içeriğindeki diklofenaktan dolayı gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda RABEDİC MR tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.



### **Gebelik dönemi**

RABEDİC MR içeriğindeki rabeprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, sıçanlarda düşük düzeyde fetoplasental geçiş olmakla birlikte, rabeprazol sodyum nedeniyle fetüste zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Rabeprazol gebelik süresince kontrendikedir.

RABEDİC MR içeriğindeki diklofenakın gebe kadınlarda kullanımı çalışılmamıştır. Bu nedenle RABEDİC MR'ın anneye potansiyel yararları fetüs için riskleri aşmadığı sürece gebeliğin ilk iki trimesteri sırasında kullanılmamalıdır. Diklofenak dahil diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi uterus tembelliği ve/veya duktus arteriosusun erken kapanma olasılığı nedeniyle gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Hayvan çalışmaları doğrudan ya da dolaylı olarak gebelik, embriyonal/föetal gelişim, partürüsyon ya da postnatal gelişim üzerinde zararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **Laktasyon dönemi**

RABEDİC MR içeriğindeki rabeprazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlarda çalışma yapılmamıştır. Ancak sıçanlarda, rabeprazol sodyum meme sekresyonu ile atılır.

RABEDİC MR'ın içeriğindeki diklofenak, diğer NSAİİ'ler gibi anne sütüne az miktarda geçer. Bu nedenle RABEDİC MR, bebekte istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açmamak için emziren annelerde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

RABEDİC MR içeriğindeki rabeprazol sodyum ile sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, rabeprazol sodyum nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir.

Diğer NSAİİ'ler gibi, RABEDİC MR içeriğindeki diklofenak sodyumun kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda RABEDİC MR kullanımı önerilmez. Gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda RABEDİC MR tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

RABEDİC MR kullanırken görme bozuklukları, baş dönmesi, vertigo, göz kararması, uyku hali ya da diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmamalıdır.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

##### **Rabeprazol Sodyum**

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

Aşağıdaki advers olaylar, klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir. Ancak üretici şirketin destekleyicisi olduğu klinik araştırmalarda bildirilen advers reaksiyonlar arasında yalnızca baş ağrısı, diyare, abdominal ağrı, asteni, flatulans, döküntü ve ağız kuruluğu rabeprazol sodyum kullanımına bağlanmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lökositoz

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Periferik ödem

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat duyusu bozuklukları

### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem\*

Seyrek: Pruritus, terleme, büllöz reaksiyonlar\*

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

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Spesifiye edilmemiş ağrılar/sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacakta kramplar, artralji

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üriner sistem infeksiyonu

Seyrek: İnterstisyel nefrit

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Jinekomasti

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni, grip benzeri sendrom

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme/ürperme, ateş

## **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış\*\*

Seyrek: Kilo alma

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

\*\* Alta yatan siroz hastalığı olan kişilerde ender olarak hepatik ensefalopati bildirimleri yapılmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastaların tedavisinde, rabeprazol sodyum ilk kez başlanacaksa, hekimin dikkatli olması önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

## **Diklofenak Sodyum**

Advers reaksiyonların 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), izole bildirimler dahil.

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni, anemi (hemolitik ve aplastik anemi dahil), agranülositoz

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık, anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar (hipotansiyon ve şok dahil)

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem (yüz ödemi dahil)

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Çevreye uyumsuzluk, depresyon, uykusuzluk, kabuslar, irritabilite, psikotik bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Sersemlik

Çok seyrek: Parestezi, hafıza bozukluğu, anksiyete, titreme, aseptik menenjit, tat alma bozuklukları, serebrovasküler olay

### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama

### **Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı (kalp krizi belirtisi olabilir), kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Hipertansiyon, vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Astım (dispne dahil)

Çok seyrek: Pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, barsaklarda aşırı gaz, anoreksi

Seyrek: Gastrit, Gİ kanama, hematemez, melena, kanlı diyare, Gİ ülser (kanamalı veya kanamasız - perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın), proktit

Çok seyrek: Kolit (hemorajik kolit ve ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit, glossit, özofagus bozukluğu, diyafram benzeri intestinal daralmalar, pankreatit, hemoroidlerin alevlenmesi

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Transaminazlarda artış

Seyrek: Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu

Çok seyrek: Fulminan hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Büllöz erüpsiyonlar, egzema, eritem, multiform eritem, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ekfoliyatif dermatit, saç dökülmesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, alerjik purpura, kaşıntı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Uygulama yerinde irritasyon

Seyrek: Ödem

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

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Rabeprazol Sodyum

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.

## Diklofenak Sodyum

### Semptomlar

Diklofenak doz aşımına bağlı tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı kusma, Gİ kanama, diyare, baş dönmesi, kulak çınlaması veya konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

### Terapötik önlemler

Diklofenak dahil NSAİİ'ler ile akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir.

Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, Gİ bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara karşı, destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanır.

Proteinlere yüksek oranda bağlanmaları ve yaygın metabolizmaları nedeniyle diklofenak dahil NSAİİ'lerin eliminasyonunda muhtemelen zorlu diürez, diyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemler yardımcı değildir.

Potansiyel toksik bir doz aşımının alımından sonra aktif kömür kullanımı ve hayatı tehdit edici potansiyele sahip dozun alımından sonra gastrik dekontaminasyon (örn. kusma, gastrik lavaj) düşünülebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Asetik Asit Türevleri ve Benzerleri

ATC kodu: M01AB

### Rabeprazol Sodyum

Etki mekanizması:

Rabeprazol sodyum, antikolinergik ya da H<sub>2</sub> histamin antagonisti özellikler göstermeyen, ancak H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz enziminin (asit ya da proton pompası) spesifik inhibisyonu yoluyla mide asidi salgısını baskılayan, salgı azaltıcı bileşikler sınıfından sübstitüe benzimidazollere ait bir moleküldür. Etkisi doza bağımlı olup, hem bazal, hem de stimulus tipinden bağımsız olarak uyarılmış asit sekresyonunun inhibisyonuna yol açar. Hayvan çalışmalarında, uygulama sonrasında rabeprazol sodyumun hem plazma hem de mide mukozasından hızla kaybolduğu gösterilmiştir. Rabeprazol zayıf bir baz olarak, alınan herhangi bir dozdan sonra hızla absorbe olur ve paryetal hücrelerin asidik ortamında konsantre olur. Rabeprazol, proton alma yoluyla

aktif sulfonamid formuna dönüşür ve daha sonra proton pompasında bulunan sisteinler ile reaksiyona girer.

#### Salgı Azaltıcı Aktivite

Oral yoldan 20 mg dozunda rabeprazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde başlar, maksimum etkiye iki 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.

#### 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 edilmişlerdir. 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 1 ya da 2 hafta içinde, tedavi öncesi değerlere dönmüştür.

#### Enterokromafin Benzeri (ECL) Hücre Etkileri

Sekiz haftaya kadar sürelerle rabeprazol sodyum ve karşılaştırma ajanı uygulanan 500'den fazla hastadan alınan antrum ve fundusa ait mide biyopsisi örneklerinde, ECL hücre histolojisi, gastrit derecesi, atrofik gastrik insidansı, intestinal metaplazi ya da *H. pylori* infeksiyonu 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.

#### Diklofenak Sodyum

##### Etki mekanizması:

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, nonsteroidal yapıda bir bileşimdir. Deneysel olarak da gösterildiği üzere, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu diklofenakın etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda majör rol oynarlar.

Diklofenak sodyum, *in vitro* olarak, insan vücudunda erişilenlere eşdeğer konsantrasyonlarda, kıkırdakta proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

##### Farmakodinamik etkiler

Diklofenak, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, antiinflamatuvar ve analjezik özellikleriyle dinlenme sırasında ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve eklemlerde şişme gibi semptom ve belirtileri belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonda düzelme sağlar.

Travma sonrası ve postoperatif inflamatuvar durumlarda diklofenak sodyum, hem spontan ağrıyı hem de hareket halindeki ağrıyı hızla dindirir ve inflamatuvar şişme ve yara ödemi azaltır.

RABEDİC MR, içeriğindeki diklofenaki özellikle günde 100 mg doz kullanması gereken hastalar için uygundur. Günde bir defa alınması, özellikle uzun süreli tedaviyi kolaylaştırır ve muhtemel doz hatalarını önlemeye yardım eder.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Rabeprazol Sodyum

#### Emilim:

Rabeprazol sodyumun aside dayanıksız olması nedeniyle enterik kaplı tablet şeklinde formüle edilmesi, ilacın mideden bozunmadan geçmesini sağlar ve bu nedenle rabeprazol sodyum absorpsiyonu ancak mideyi terk ettikten sonra gerçekleşir. Absorpsiyon hızlıdır; rabeprazolün pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3.5 saat sonra oluşur. Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) ve eğri altındaki alan (EAA) değeri, 10 mg ile 40 mg 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 klerensinin  $283 \pm 98$  ml/dk olduğu hesaplanmıştır. Besinler ile klinik açıdan önemli bir etkileşimi yoktur. Ne besinler, ne de gün boyu uygulama zamanı, rabeprazol sodyumun emilimini etkilemez.

#### Dağılım:

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

#### 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 indüksiyon 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.

#### Eliminasyon:

$^{14}C$  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, merkaptürik asit konjugatı (M5) ve karboksilik asit (M6); ayrıca iki bilinmeyen metaboliti de bulunmaktadır. Geriye kalan miktar ise feçeste saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Diklofenak Sodyum

Emilim:

Değişmemiş diklofenak ve hidroksillenmiş metabolitlerinin idrardaki miktarlarından edinilen bilgilere göre, uzatılmış salımlı diklofenak ve mide suyuna dayanıklı tabletlerden salınan ve emilen diklofenak miktarı aynıdır.

Bununla birlikte diklofenakın kontrollü salımlı tabletlerden sistemik yararlanımı, aynı dozdaki mide suyuna dayanıklı tabletlerle elde edilenin ortalama % 82'sidir (muhtemelen "ilk geçiş" metabolizmasına bağımlı salınma oranından dolayı).

Uzatılmış salımlı formülasyondan diklofenakın daha yavaş salınmasının bir sonucu olarak, ulaşılan doruk konsantrasyonlar mide suyuna dayanıklı tabletlerin verilmesinden sonra elde edilenlerden daha düşüktür.

100 mg veya 75 mg'lık uzatılmış salımlı bir tabletin alınmasından ortalama 4 saat sonra 0.5 mikrogram/ml veya 0.4 mikrogram/ml (1.6 veya 1.25 mikromol/L) olan ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına erişilir. Uzatılmış salımlı diklofenakın 75'in sistemik yararlanımı ve emilimi üzerine yiyeceklerin klinik olarak önemli bir etkisi yoktur.

Diğer taraftan, uzatılmış salımlı 100 mg diklofenak alındıktan 24 saat sonra 13 ng/ml (40 nmol/L) olan ortalama plazma konsantrasyonları saptanabilir. Emilen miktar doz ile lineer olarak ilişkilidir.

Karaciğerden ilk geçişinde ("ilk geçiş" etkisi) diklofenakın yaklaşık yarısı metabolize edildiği için, oral veya rektal verilmesini takiben konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan, aynı dozun parenteral yolla verilmesini takiben elde edilenin yaklaşık yarısıdır.

Tekrar eden dozlarda verildikten sonra farmakokinetik davranışı değişmez. Tavsiye edilen doz aralıklarına uyulduğu takdirde bir birikim meydana gelmez. Diklofenak uzatılmış salımlı

tabletlerden günde 1 kez 100 mg veya günde 2 defa 75 mg ile yapılan tedavi esnasında elde edilen konsantrasyonlar 22 ng/ml veya 25 ng/ml (70 nmol/L veya 80 nmol/L) civarındadır.

#### Dağılım:

Diklofenak başlıca serum albümini olmak üzere (%99.4), serum proteinlerine %99.7 oranında bağlanır. Hesaplanan sanal dağılım hacmi 0.12 ila 0.17 L/kg' dır.

Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazmada doruk konsantrasyona ulaştıktan 2-4 saat sonra sinovyal sıvıda maksimum konsantrasyonlara erişir. Sinovyal sıvıdan eliminasyon yarı ömrü 3 ila 6 saattir. Doruk plazma düzeylerine eriştikten 2 saat sonra, sinovyal sıvıda etkin madde konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek düzeye ulaşır ve 12 saat boyunca plazmadakinden daha yüksek kalır.

#### Biyotransformasyon:

Diklofenakın biyotransformasyonu, kısmen esas molekülün glukuronidasyonu, fakat esas olarak, çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen, çeşitli fenolik metabolitlerin (3'- hidroksi-, 4'-hidroksi-,5-hidroksi-, 4',5-dihidroksi- ve 3' hidroksi- 4'-metoksi-diklofenak) elde edildiği, tek veya multipl hidroksilasyonu ve metoksilasyonu ile olur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi biyolojik olarak, fakat diklofenaktan çok daha az derecede aktiftir.

#### Eliminasyon:

Diklofenakın total sistemik klerensi  $263 \pm 56$  ml/dak'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ila 2 saattir. Metabolitlerin 4'ü (2 tane aktif olanı da dahil) 1-3 saat olan kısa plazma yarı ömrüne sahiptir. Bir metabolitin (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) plazma yarı ömrü çok daha uzundur. Ancak, bu metabolit hemen hemen etkisizdir.

Verilen dozun yaklaşık %60'ı esas molekülün glukuronid konjugatı şeklinde ve çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen metabolitleri halinde idrarla atılır. %1'inden daha azı değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Dozun geri kalan kısmı, metabolitleri halinde safra yoluyla feçese atılır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Diklofenak, doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Rabeprazol sodyum: İdame hemodiyaliz uygulaması gerektiren, stabil, son-evre böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 5$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) rabeprazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki EAA ve C<sub>max</sub>, 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 değerin yaklaşık iki katı bulunmuştur.

Diklofenak sodyum: Renal yetersizliği olan hastalarda, diklofenak sodyum mutad dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre diklofenakın birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi <10 ml/dak. olduğunda, hidroksi metabolitlerinin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekinden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla temizlenirler.

### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Rabeprazol sodyum: 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<sub>max</sub> 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.

Diklofenak sodyum: Kronik hepatiti veya non-dekompanse sirozu olan hastalarda, diklofenakın kinetiği ve metabolizması karaciğer hastalığı olmayan hastalardaki ile aynıdır.

### Yaşlı hastalar:

Rabeprazol sodyum: 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<sub>max</sub> %60 oranında ve t<sub>1/2</sub> yaklaşık %30 artmıştır. Ancak rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

Diklofenak sodyum: İlacın absorpsiyonu, metabolizması ve atılımında yaşa bağımlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

### Cinsiyet:

Rabeprazol sodyum: Vücut kütlesi ve boy uzunluğuna göre uyarlama yapıldığında, 20 mg'lık tek doz rabeprazol sonrası farmakokinetik parametrelerde, cinsiyetler arasında önemli farklılıklar bulunmamıştır.

### CYP2C19 polimorfizmi:

Rabeprazol sodyum: 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**

### **Rabeprazol Sodyum**

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

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

### **Diklofenak Sodyum**

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenisite ve karsinojenisite çalışmalarından elde edilen preklinik veriler, önerilen terapötik dozlarda insanlarda özel bir zarar ortaya koymamıştır. Diklofenak'ın fare, sıçan ya da tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren bir kanıt saptanmamıştır.

Diklofenak ebeveyn sıçanlarda doğurganlık üzerinde etki göstermemiştir. Aynı şekilde ceninin de prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini de etkilememiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Magnezyum oksit (ağır)

Mannitol DC (E 421)

Mısır nişastası

Povidon K-30

Hidroksipropil selüloz LH11

Sodyum stearil fumarat

HPMC 4000 SR  
Laktoz DC  
Magnezyum stearat  
Hipromelloz E15  
Talk  
Hipromelloz ftalat  
Trietil sitrat  
Titanyum dioksit (E171)  
Opadry II 85G32343 Pink içeriđi olarak;  
Lesitin (soya) (E 322)  
Titanyum dioksit (E 171)  
Siyah demir oksit (E 172 i)  
Kırmızı demir oksit (E 172 ii)  
Sarı demir oksit (E 172 iii)  
Talk

Kapsül içeriđi olarak;

Jelatin  
İndigotine-FD&C mavi 2 (E132)  
Eritrosin- FD&C kırmızı 3 (E 127)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

RABEDİC MR, 20 ve 30 MR kapsül, PVC / Alüminyum Blister ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec Toplam Kalite Yön. San. Tic. A.Ş.

1. Organize Sanayi Bölgesi 2. Yol No: 2

Arifiye/SAKARYA

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0264 291 51 98

E-mail : info@neuteckalite.com

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/163

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**