

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RASOFORCE 20/1680 mg toz içeren saşe

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Rabeprazol sodyum	20 mg
Sodyum bikarbonat	1680 mg

#### Yardımcı maddeler:

Şeker	421,4 mg
-------	----------

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Oral süspansiyon hazırlamak için toz içeren saşe  
Beyazdan kirli beyaza dönük kristal toz şeklinde saşe.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RASOFORCE saşe, 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)
- Zollinger-Ellison Sendromu

RASOFORCE ayrıca, uygun antibakteriyel terapötik tedavi rejimleriyle kombinasyon halinde, peptik ülser hastalarında *Helicobacter pylori* eradikasyonu için de endikedir. Bkz. Bölüm 4.2.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Erişkinler/Yaşlılar:

Aktif Duodenal Ülser ve Aktif Benign Gastrik Ülser

Hem aktif duodenal ülser hem de aktif benign gastrik ülserde önerilen oral doz, günde bir kez sabahları alınmak üzere 1 saşe'dir.

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 kez 1 saşe'dir

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığının Uzun Dönemli Tedavisi (GÖRH idame)

Uzun dönemli tedavide, günde bir adet 1 saşe idame dozu kullanılabilir.

Zollinger-Ellison Sendromu

Erişkinler için önerilen doz, günde bir kez 3 saşe'dir. Tedaviye, klinik açıdan endike olduğu sürece devam edilmelidir.

*Helicobacter Pylori* Eradikasyonu

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Aşağıdaki kombinasyonun yedi gün süreyle kullanılması tavsiye edilmektedir:

- Günde iki kez 20 mg rabeprazol sodyum içeren 1 RASOFORCE saşe, günde iki kez 500 mg klaritromisin ve günde iki kez 1 g amoksilin.

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

Sodyum bikarbonat gastrik asidi nötralize ederek proton pompası inhibitörlerini absorbe olana kadar gastrik asit degradasyonundan korur.

Sodyum bikarbonat gerekli olduğunda 4-6 saat aralıklarla 5 g'a kadar kullanılabilir.

**Uygulama şekli:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

RASOFORCE saşe, bir bardak su ile karıştırılarak hazırlandıktan sonra bekletilmeden içilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

**Karaciğer Yetmezliği:**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda RASOFORCE kullanımını için 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

**Pediyatrik popülasyon:**

RASOFORCE saşe'nin 12 yaş altı çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

RASOFORCE, rabeprazol sodyum, sodyum bikarbonat, süstitüe benzimidazoller ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda, Metabolik alkaloz ve hipokalsemili hastalarda,

Konjestif kalp yetmezliği durumunda,

Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

Süstitüe benzimidazoller veya diğer proton pompası inhibitörleri ile çapraz hipersensitivite reaksiyonları riski göz ardı edilemez.

Çocuklarda RASOFORCE kullanımına dair deneyim mevcut olmadığından, kullanımı önerilmemektedir.

Pazarlama sonrası raporlarda kan diskrazileri mevcuttur (trombositopeni ve nötropeni). Alternatif bir etiyolojinin belirlenemediği vakaların çoğunda, olaylar karmaşık değildi ve rabeprazolün kesilmesiyle düzelmiştir.

Hepatik enzim anormallikleri klinik çalışmalarda görülmüş ve ayrıca ruhsatlandırmadan bu yana rapor edilmiştir. Alternatif bir etiyolojinin belirlenemediği vakaların çoğunda, olaylar karmaşık değildi ve rabeprazolün kesilmesiyle düzelmiştir.

Hafif ya da orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda rabeprazol sodyum ile yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyet olarak uyumlu kontrollere göre, ilaca bağlı önemli güvenlik sorunları ile karşılaşmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabeprazol sodyum kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda rabeprazol sodyum tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir.

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

RASOFORCE da dahil olmak üzere proton pompası inhibitörleri (PPI) ile tedavi muhtemelen Salmonella, Campylobacter ve Clostridium difficile gibi gastrointestinal enfeksiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 5.1).

PPİ'ler, özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreler boyunca (>1 yıl) kullanılırsa, ağırlıklı olarak yaşlı bireylerde veya bilinen diğer risk faktörlerinin varlığında, kalça, bilek ve omurga kırığı riskini orta düzeyde artırabilir. Gözlemsel çalışmalar, PPİ'lerin genel kırık riskini %10-40 oranında artırabileceğini öne sürmüştür. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörlerinden kaynaklanıyor olabilir. Osteoporoz riski taşıyan hastalar güncel klinik kılavuzlara göre bakım almalı ve yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

RASOFORCE gibi PPİ'ler ile en az üç ay ve çoğu vakada bir yıl süreyle tedavi edilen hastalarda şiddetli hipomagnezemi bildirilmiştir. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyonlar, baş dönmesi ve ventriküler aritmi gibi ciddi hipomagnezemi belirtileri ortaya çıkabilir, ancak bunlar sinsi başlayabilir ve gözden kaçabilir. Etkilenen hastaların çoğunda, hipomagnezemi, magnezyum replasmanı ve PPİ'lerin kesilmesinden sonra düzelmiştir.

Uzun süreli tedavi görmesi beklenen veya PPI'ları digoksin veya hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık uzmanları, PPI tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak magnezyum düzeylerini ölçmeyi düşünmelidir.

#### Rabeprazolün metotreksat ile birlikte kullanımı

Literatür, PPİ'lerin metotreksat ile eşzamanlı kullanımının (öncelikle yüksek dozda; metotreksat reçeteleme bilgisine bakın), metotreksat ve/veya metabolitinin serum seviyelerini yükseltebileceğini ve uzatabileceğini ve muhtemelen metotreksat toksisitesine yol açabileceğini göstermektedir. Yüksek doz metotreksat uygulamasında bazı hastalarda PPİ'nin geçici olarak kesilmesi düşünülebilir.

### B12 vitamini emilimine etkisi

Rabeprazol sodyum, tüm asit bloke edici ilaçlar gibi, hipo- veya a-klorhidriye bağlı olarak B12 vitamini (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu, vücut depoları azalmış hastalarda veya uzun süreli tedavide azalmış B12 vitamini emilimi için risk faktörleri olan hastalarda veya ilgili klinik semptomlar gözlenirse dikkate alınmalıdır.

### Subakut kütanöz lupus eritematozus

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

### Laboratuvar testleriyle etkileşim

Artan Kromogranin A (CgA) seviyesi, nöroendokrin tümörler için yapılan incelemeleri engelleyebilir. Bu etkileşimi önlemek için, RASOFORCE tedavisi CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). İlk ölçümden sonra CgA ve gastrin seviyeleri referans aralığına dönmediyse, PPI tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra ölçümler tekrarlanmalıdır.

### Böbrek yetmezliği

Rabeprazol alan hastalarda akut tubulointerstisyel nefrit (TIN) gözlenmiştir ve rabeprazol tedavisinin herhangi bir noktasında ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Akut tubulointerstisyel nefrit böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

TIN şüphesi durumunda rabeprazol kesilmeli ve uygun tedavi derhal başlatılmalıdır.

RASOFORCE bileşimindeki sodyum nedeniyle, diyetinde sodyum kısıtlaması olan veya sodyum hipersensitivitesi, kalp hastalığı, hipertansiyonu, renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sodyum bikarbonat, Bartter sendromu, hipokalemi, respiratuvar alkalozis ve asit baz dengesinde problem olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bikarbonatın kalsiyum ya da süt ile uzun süreli uygulanması süt-alkali sendromuna yol açabilir.

Hasta bu ilacı kullanmadan önce başka ilaçlar kullanmaktaysa doktoru bu konuda bilgilendirmelidir.

### 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 incelemelerde etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

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

### Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 20 mmol (460 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### Şeker uyarısı

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi (örneğin glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### Rabeprazol ile ilişkili etkileşimler:

##### Sitokrom P450 Sistemi:

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

Sağlıklı kişilerde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun, varfarin, fenitoin, teofillin ya da diazepam da dahil, CYP450 sistemi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile klinikte önem taşıyacak bir etkileşimi olmadığı gösterilmiştir.

Antimikrobiyal ajanlarla gerçekleştirilen kombinasyon terapisi: dört-kollu çapraz bir çalışmada, sağlıklı 16 gönüllüye 20 mg rabeprazol sodyum, 1000 mg amoksisilin, 500 mg klaritromisin ya da bu 3 ajanlardan, 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 AUC ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla %11 ve %34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisinin (aktif klaritromisin metaboliti) AUC ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla %42 ve %46 artmıştır. Rabeprazol ve 14-hidroksiklaritromisin'e maruz kalmadaki bu artışın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

##### Gastrik Asit Sekresyonunun İnhibisyonuna Bağlı Etkileşimler:

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

##### Antasitler:

Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik

çalışmada, likid antasitler (alüminyum hidroksit jel veya magnezyum hidroksit) ile herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

#### Yiyecekler:

Düşük yağ oranlı yiyecekler kullanılarak Japonlar üzerinde yürütülen bir klinik çalışmada, yiyeceklerle klinik açıdan önemli bir etkileşim gözlemlenmemiştir. Rabeprazol sodyumun yağ oranı yüksek bir yiyeceklerle birlikte uygulanması, emilimini en az 4 saate kadar geciktirebilir; ama  $C_{maks}$  ve emilim derecesi (EAA) değerleri değişmemiştir.

#### Siklosporin:

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* (laboratuvar ortamında) inkübasyonlar, rabeprazol'ün, siklosporin metabolizmasını 62 mikromol'lük bir IC50 değeriyle inhibe ettiğini ortaya koymuştur; söz konusu bu konsantrasyon, 14 gün boyunca 20 mg rabeprazol uygulanan sağlıklı gönüllülerde saptanan  $C_{max}$  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.).

#### Metotreksat:

Vaka raporları, yayınlanmış popülasyon farmakokinetik çalışmaları ve retrospektif analizler, PPI'ler ve metotreksatın (öncelikle yüksek dozda; metotreksat reçeteleme bilgilerine bakınız) birlikte uygulanmasının metotreksat ve/veya metaboliti hidroksi metotreksatın serum seviyelerini yükseltebileceğini ve uzatabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, metotreksatın PPI'lerle resmi ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

#### Sodyum bikarbonat ile ilişkili etkileşimler:

Sodyum bikarbonat plazma ve idrarın alkalizasyonuna neden olabilir ve bundan dolayı birçok ilacın renal klirensinin etkileyebilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.



### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

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

#### **Gebelik:**

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

Çok sayıda hamileden elde edilen verilerde sodyum bikarbonatın hamilelik veya fetus/yeni doğmuş bebeğin sağlığı üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir.

RASOFORCE gebelik süresince kontrendikedir.

#### **Laktasyon dönemi**

Rabeprazol sodyumun, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlarda çalışma yapılmamıştır. Ancak sıçanlarda, rabeprazol sodyum meme sekresyonu ile atılır. Bu nedenle emzirme sırasında RASOFORCE kontrendikedir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

### **4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler**

Farmakodinamik özellikleri ve advers etki profili temelinde rabeprazol sodyum ve sodyum bikarbonatın araç kullanma performansında bozulmaya yol açması ya da makine kullanma becerisini azaltması beklenmemektedir. Bununla birlikte somnolans nedeniyle dikkati canlı tutma yetisinde azalma görülürse, araç ve kompleks makineleri kullanmaktan kaçınılması önerilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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.

RASOFORCE'nin etken maddelerinden biri olan rabeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği 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 saşe kullanımına bağlanmıştır.

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır; 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 lenfatik sistem hastalıkları**

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni, nütropeni, lökositoz.

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hipersensitivite<sup>1,2</sup>

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

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi, hipomagnesemi<sup>4</sup>

#### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu

### **Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor: Periferik ödem

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

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, flatülans, kusma/bulantı, fundik bez polipleri (iyi huylu)

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat duyusu bozuklukları

Bilinmiyor: Mikroskobik kolit

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatit, sarılık, hepatik ensefalopati<sup>3</sup>

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem<sup>2</sup>

Seyrek: Pruritus, terleme, büllöz reaksiyonlar<sup>2</sup>

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

Bilinmiyor: Subakut kutanöz lupus eritematozus<sup>4</sup> (Bkz.Bölüm 4.4)

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

Yaygın: Spesifiye edilmemiş ağrılar/sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacakta kramplar, artralji, kalça, bilek ya da omurgada kırık<sup>4</sup>

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üriner sistem infeksiyonu

Seyrek: Tubulointerstisyel nefrit (böbrek yetmezliğine sebebiyet veren olası ilerleme ile)

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Jinekomasti

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

Yaygın: Asteni, grip benzeri hastalık

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme/ürperme, ateş

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış<sup>3</sup>

Seyrek: Kilo alma

<sup>1</sup> Yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne dahil

<sup>2</sup> Eritem, büllöz reaksiyonlar ve hipersensitivite reaksiyonları genellikle tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır.

<sup>3</sup> Altta yatan siroz hastalığı olan kişilerde ender olarak hepatik ensefalopati bildirimleri yapılmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastaların tedavisinde, RASOFORCE ilk kez başlanacaksa, doktorun dikkatli olması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

<sup>4</sup> Bakınız Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

RASOFORCE'nin etken maddelerinden biri olan sodyum bikarbonat abdominal kramplara ve flatülansa sebep olabilir. Aşırı uygulama özellikle renal fonksiyon yetmezliği olan hastalarda metabolik alkalozise yol açabilir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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.

RASOFORCE'nin etken maddelerinden biri olan sodyum bikarbonatın aşırı miktarda kullanımı metabolik alkalozise sebep olabilir. Potasyum deplesyonuna bağı olarak dispepsi ve kas zayıflığı gelişebilir. Hiperkalsemik hastalarda tetani seyirmesi meydana gelebilir. RASOFORCE şiddetli doz aşımı içeriğindeki sodyum bikarbonattan kaynaklanan konvulsiyonlar ve komaya neden olabilir. Tedavi sıvı ve elektrolit dengesinin uygun bir şekilde düzeltilmesini içerir ve aksi takdirde destekleyici ve semptomatiktir. Şiddetli doz aşımında antikonvülsan tedavisi gerekebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörü

ATC kodu: A02BC54

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 (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 çalışmaları, 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. İlaç son verildiğinde salgı aktivitesi 2-3 gün içerisinde normale döner.

#### Serum Gastrini Üzerindeki Etkiler:

Klinik çalışmalarda günde bir kez 10 ya da 20 mg rabeprazol sodyum ile 43 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda, serum gastrin düzeyleri ilk 2 ilâ 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* enfeksiyonu dağılımında hiçbir değişiklik gözlenmedi. 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.

#### Sodyum bikarbonat

##### Etki mekanizması:

Sodyum bikarbonat oral yoldan verildiğinde sodyum klorür, karbon dioksit ve su oluşturarak midedeki hidroklorik asidi nötralize eder. Bikarbonat iyonlarının aşırısı incebağırsaklardan absorbe edilir. Böylece, verilen sodyum bikarbonat'ın tümü ekstraselüler sıvıya geçerek hafif bir

alkaloza meydana getirir. Bu durum böbrek fonksiyonu normal olan kimselerde böbreklerin işlevi sonucunda hızla normalize edilir. Sodyum bikarbonat intravenöz yoldan verildiğinde vücutta ekstraselüler tampon sisteminin (bikarbonat/karbonik asit tamponu) konjuge baz bölümünü oluşturan bikarbonat iyonlarına disosiyasyon olur. Bu nedenle sodyum bikarbonat verilmesi metabolik ve respiratuvar asidozu olan hastalarda asit-baz dengesini restore eder; ancak, sodyum bikarbonat kullanımına bağlı metabolik alkaloz gelişebilir.

Sodyum bikarbonat verilmesinden kaynaklanan aşırı bikarbonat iyonları idrarla elimine edilir ve idrarın alkalileşmesine neden olur. Bu alkalileşme belirli ilaçların, zehirlerin, zayıf asitlerin ve kan pigmentlerinin renal absorpsiyonunu azaltır ve klirenslerinin artmasına neden olur.

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Rabeprazol Sodyum:**

#### Emilim:

Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları ( $C_{max}$ ) ve AUC, 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığında lineerdir. Oral 20 mg'lık bir dozun (intravenöz uygulamaya kıyasla) mutlak biyoyararlanımı, büyük oranda pre-sistemik metabolizma nedeniyle %52 civarındadır. Ayrıca, tekrarlanan uygulamalar ile biyoyararlanımı artmamaktadır. Sağlıklı kişilerde plazma yarı-ömrü, yaklaşık bir saattir (sınırlar 0,7-1,5 saat). Total vücut klirensinin  $283 \pm 98$  ml/dk olduğu hesaplanmıştır. Besinler ile klinik açıdan önemli bir etkileşimi yoktur.

#### Dağılım:

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

## **Sodyum bikarbonat**

### Emilim:

Sodyum bikarbonat oral yoldan verildiğinde hızla absorbe olur.

### Dağılım:

Kana bikarbonat ve sodyum iyonları halinde geçer.

### Metabolizma ve atılım:

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 and 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 asid konjugatıdır (M5). Yalnızca demetil (M3) metabolitinin küçük bir salgı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu metabolit plazmada bulunmaz.

<sup>14</sup>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 asid konjugatı (M5) ve karboksilik asit (M6); ayrıca iki bilinmeyen metaboliti de bulunmaktadır. Geriye kalan miktar ise feçeste saptanmıştır.

Sodyum bikarbonat, vücutta metabolize olmaz ve bikarbonat iyonları böbreklerde filtrasyona uğradıktan sonra reabsorbe edilirler.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Cinsiyet:

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



### Böbrek fonksiyon bozukluğu:

İdame hemodiyaliz uygulaması gerektiren stabil, son-evre böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi  $\leq 5$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>), rabeprazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki AUC 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 klirensi, sağlıklı gönüllülerdeki değerin yaklaşık iki katı bulunmuştur.

### Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede kronik karaciğer bozukluğu olan hastalara tek doz 20 mg rabeprazol verilmesinden sonra, AUC 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 AUC 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.

### Yaşlılar:

Rabeprazolün eliminasyonu, yaşlılarda bir miktar azalmış bulunmuştur. Yedi gün boyunca günde 20 mg rabeprazol uygulamasından sonra genç sağlıklı gönüllülerdeki değerlere oranla, AUC 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.

### CYP2C19 polimorfizmi:

Günde 20 mg dozunda 7 günlük rabeprazol uygulamasını izleyerek, CYP2C19 yavaş metabolize edicilerde AUC ve t<sub>1/2</sub>, hızlı metabolize edicilerdeki değerlerin sırasıyla 1,9 ve 1,6 katı şeklinde bulunmuştur; ancak C<sub>max</sub> yalnızca %40 oranında artmıştır.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

### **Genel:**

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

şeker

Aerosil 200

Ksantan zankı

Titanyum dioksit (E 171)

Nane aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf mr**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

### **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

14 ve 28 saşe, Strip (PE/Alüminyum/PET) ambalaj içerisinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. Ve Tic. A.ř.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpařa Kampüsü

Teknoloji Geliřtirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 61

e-mail : info@celtisilac.com.tr

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

254/20

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

İlk ruhsat tarihi : 14.11.2013

Ruhsat yenileme tarihi : 24.02.2021

#### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**