

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARIET 10 mg Enterik Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

9.42 mg rabeprazole eşdeğer, 10 mg rabeprazol sodyum.  
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik tablet

Bir yüzünde 'E 241' basılı, pembe, bikonveks, film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PARIET tablet, aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:

- Aktif duodenal ülser
- Aktif benign mide ülseri
- Semptomatik erozif ya da ülseratif gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının uzun dönemli tedavisi (GÖRH idame)
- Orta derecede ile çok şiddetli gastro-özofajiyal reflü hastalığının semptomatik tedavisi (semptomatik GÖRH)
- Zollinger-Ellison Sendromu

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, Uygulama sıklığı ve süresi, Uygulama şekli

##### *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 20 mg'dır.

Aktif duodenal ülseri olan hastaların çoğu, dört hafta içinde iyileşirler. Bununla birlikte az sayıda hastada iyileşmenin sağlanması için ikinci bir dört haftalık tedavi gerekebilir. Aktif

benign gastrik ülseri olan hastaların çoğu altı haftada iyileşirler. Bununla birlikte, yine az sayıda hastada iyileşmenin sağlanması için ikinci bir altı haftalık tedaviye ihtiyaç duyulabilir.

*Erozif ya da Ülseratif Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH):* Bu hastalıkta önerilen oral doz, dört ile sekiz hafta boyunca günde bir kez 20 mg'dır.

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

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

*Zollinger-Ellison Sendromu:* Erişkinler için önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 60 mg'dır. Doz, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre 120 mg/gün'e kadar artırılabilir. 100 mg/gün'e kadar dozlar, günlük tek doz şeklinde verilebilir. 120 mg/gün'lük dozlar, günde iki kez 60 mg şeklinde, bölünmüş dozlar olarak uygulanabilir. Tedaviye, klinik açıdan endike olduğu sürece devam edilmelidir.

*H. Pylori Eradikasyonu:* *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır. Aşağıdaki kombinasyonun yedi gün süreyle kullanılması tavsiye edilmektedir:

- Günde iki kez PARIET 20 mg + günde iki kez 500 mg klaritromisin ve günde iki kez 1 g amoksilin.

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

Hastalar, PARIET tabletlerin çiğnenmeden ya da kırılmadan bir bütün halinde yutulması gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

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

*Böbrek ve karaciğer bozukluğu:*

Böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda PARIET kullanımı için 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

*Pediyatrik popülasyon:*

Bu yaş grubunda kullanımına ilişkin deneyim bulunmadığı için, PARIET' in çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

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

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

Çocuklarda, Pariet 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 karşılaşmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde PARIET kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda PARIET tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir. PARIET' in atazanavir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Bkz Bölüm 4.5).

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

Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

Pazarlama sonrası raporlarda kan diskrazileri mevcuttur(trombositopeni ve nötropeni).

Klinik araştırmalarda hepatik enzim anomalileri görülmüştür ve pazarlama izninden bu yana bildirilmiştir. Alternatif bir etiyoloji tanımlanamayan birçok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

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

#### *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, 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 rabepazol, amoksisilin ve klaritromisin'den (RAC) oluşan bir kombinasyon verilmiştir. Kombinasyon terapisi sırasında, klaritromisin ve amoksisilin AUC ve Cmax değerleri, monoterapi ile karşılaştırıldığında birbirine benzer düzeylerde olmuştur. Monoterapi sırasında elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, kombinasyon terapisi sırasında rabepazol'ün AUC ve Cmax değerleri sırasıyla % 11 ve % 34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisin'in (aktif klaritromisin metaboliti) AUC ve Cmax değerleri sırasıyla % 42 ve % 46 artmıştır. Rabepazol ve 14-hidroksiklaritromisin'e maruz kalmadaki bu artışın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

#### Gastrik Asit Sekresyonunun İnhibisyonuna Bağlı Etkileşimler

Rabepazol sodyum, mide asidi salgısında derin ve uzun süreli bir inhibisyon oluşturur. Absorbsiyonları pH'ya bağımlı olan bileşiklerle bir etkileşme oluşabilir. Özellikle rabepazol 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 PARIET ile birlikte alındığında, doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin kontrolü için hastanın izlenmesi gerekli olabilir.

#### Antiasitler

Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabepazol sodyum ile eşzamanlı olarak antiasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik çalışmada, likid 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. Rabepazol sodyumun yağ oranı yüksek bir yiyeceklerle birlikte uygulanması, emilimini en az 4 saate kadar geciktirebilir; ama Cmax ve emilim derecesi (AUC) değerleri değişmemiştir.

#### Siklosporin

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı in vitro (laboratuvar ortamında) inkübasyonlar, rabepazol'ün, siklosporin metabolizmasını 62 mikromol'lük bir IC50 değeriyle inhibe ettiğini ortaya koymuştur; söz konusu bu konsantrasyon, 14 gün boyunca 20 mg rabepazol uygulanan sağlıklı gönüllülerde saptanan Cmax değerinden 50 kat daha yüksektir. Bu inhibisyon derecesi, eşdeğer konsantrasyonlardaki omeprazol tarafından sağlanana yakındır.

Sağlıklı gönüllülere atazanavir 300mg/ritonavir 100mg ile omeprazol (günlük 40mg) veya atazanavir 400 mg ile lansoprazolün (günlük 60 mg) birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde ciddi bir azalmayla sonuçlanmıştır. Atazanavir absorpsiyonu pH ile bağlantılıdır. Bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen, diğer proton pompa inhibitörleri ile de benzer sonuçlar beklenmektedir. Bu nedenle, rabepazolünde dahil olduğu PPI' lar atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır. (Bkz Bölüm 4.4).

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

**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 fetusta zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. PARIET 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 PARIET kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite): Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, rabeprazol sodyum nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir.

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

Farmakodinamik özellikleri ve advers etki profili temelinde PARIET'nin araba kullanma performansında bozulmaya yol açması ya da makine kullanma becerisini azaltması beklenmemektedir. Bununla birlikte somnolans nedeniyle dikkati canlı tutma yetisinde azalma görülürse, araba ve kompleks makinaları kullanmaktan kaçınılması önerilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

PARIET tablet, 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 PARIET tablet kullanımına bağlanmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır; yaygın (> 1/100, < 1/10), yaygın olmayan (> 1/1.000, < 1/100), seyrek (> 1/10.000, < 1/1.000) ve çok seyrek (< 1/10.000).

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Seyrek</b>	<b>Çok Seyrek</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Enfeksiyon				
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b>			Nötropeni Lökopeni Trombositopeni Lökositoz		
<b>İmmün sistem bozuklukları</b>			Akut sistemik alerjik reaksiyonlar (örn. yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne)*		
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>			Anoreksi		Hiponatremi
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>	Insomnia	Sinirlilik	Depresyon		Konfüzyon
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>	Baş ağrısı Baş dönmesi	Somnolans			
<b>Vasküler Bozukluklar</b>					Periferel Ödem
<b>Göz bozuklukları</b>			Görme bozukluğu		
<b>Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar</b>	Öksürük Farenjit Rinit	Bronşit Sinüzit			
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>	Diyare Kusma Bulantı Abdominal ağrı Konstipasyon Flatülans	Dispepsi Ağız kuruluğu Geğirme	Gastrit Stomatit Tat duyusu bozuklukları		
<b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>			Hepatit Sarılık Hepatik ensefalopati** Hepatik enzim artışı		
<b>Deri ve derialtı dokusu bozuklukları</b>		Döküntü Eritem*	Pruritus Terleme Büllöz reaksiyonlar*	Eritema multiforme Toksik epidermal nekroliz (TEN) Stevens-Johnson sendromu (SJS)	

<b>Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları</b>	Spesifiye edilmemiş ağrılar/sırt ağrısı	Miyalji Bacakta kramplar Artralji			
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b>		Üriner sistem infeksiyonu	İnterstisyel nefrit		
<b>Reproduktif Sistem ve Meme Bozuklukları</b>					Jinekomasti
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar</b>	Asteni Grip benzeri sendrom	Göğüs ağrısı Titreme/ürperme Ateş			
<b>İncelemeler</b>		Karaciğer enzimlerinde artış**	Kilo alma		

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

\*\* Altta yatan siroz hastalığı olan kişilerde ender olarak hepatik ensefalopati bildirimleri yapılmıştır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastaların tedavisinde, Pariet ilk kez başlanacaksa, hekimin dikkatli olması önerilir (bkz. bölüm 4.4).

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Günümüze kadar, bilinçli veya kazaen aşırı doz alımı deneyimi kısıtlıdır. Belirlenen maksimum ilaç teması, günde iki kez 60 mg'ı veya günde bir kez 160 mg'ı geçmemiştir. Görülen etkiler genellikle minimal düzeyde ve bilinen advers olay profilinin temsilcisi niteliğindedir ve tıbbi müdahale yapılmaksızın geri dönüşümlü olmuştur. Spesifik bir antidotu bilinmemektedir. Rabeprazol sodyum proteinlere yoğun şekilde bağlanır ve bu nedenle diyalize edilemez. Herhangi bir doz aşımı durumunda olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: A02B C04

*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 süstitü benzimidazolere ait bir moleküldür. Etkisi doza bağımlı olup, hem bazal, hem de stimulus tipinden bağımsız olarak uyarılmış asid sekresyonunun inhibisyonuna yol açar. Hayvan çalışmalarında, uygulama sonrasında rabeprazol sodyumun hem plazma hem de mide mukozasından hızla kaybolduğu gösterilmiştir. Rabeprazol zayıf bir baz olarak, alınan herhangi bir dozdan sonra hızla absorbe olur ve paryetal hücrelerin asidik ortamında konsantre olur. Rabeprazol, proton alma yoluyla aktif sulfonamid formuna dönüşür ve daha sonra proton pompasında bulunan sisteinler ile reaksiyona girer.

*Salgı Azaltıcı Aktivite:* Oral yoldan 20 mg dozunda rabepazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde başlar, maksimum etkiye iki ilâ dört saat içinde ulaşılır. Rabepazol sodyumun ilk dozundan 23 saat sonra bazal ve besin uyarılı asid salgısının inhibisyonu sırasıyla %69 ve %82'dir ve inhibisyon süresi 48 saate kadar uzar. Rabepazol sodyumun asid salgısı üzerindeki inhibitör etkisi, tekrarlanan günlük dozlar sonucunda hafifçe artar ve üç gün sonrasında kararlı inhibisyon durumuna ulaşır. İlaça son verildiğinde salgı aktivitesi 2 -3 gün içerisinde normale döner.

*Serum Gastrini Üzerindeki Etkiler:* Klinik çalışmalarda hastalar, günde bir kez 10 ya da 20 mg rabepazol sodyum ile 5 yıla kadar varan süreler ile tedavi edildiler. Serum gastrin düzeyleri ilk 2 ilâ 8 hafta süresince, asid sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerin bir yansıması olarak yükseldi ve tedavinin devamı süresince stabil kaldı. Gastrin düzeyleri, genellikle tedavinin bırakılmasından 1 ya da 2 hafta içinde, tedavi öncesi değerlere döndü.

*Enterokromafin Benzeri (ECL) Hücre Etkileri:* Sekiz haftaya kadar sürelerle rabepazol 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. Rabepazol sodyum (10 veya 20 mg/gün) ile 1 yıla kadar tedavi gören 400'den fazla hastada, ECL hiperplazisi insidansı düşük ve omeprazol ile (20 mg/gün) ile gözlenenle kıyaslanabilir bulunmuştur. Otuz altı aylık sürekli tedavi altında izlenen 250'yi aşkın hastada, başlangıç döneminde var olan bulgulara hiçbir önemli değişikliğe rastlanmamıştır.

*Diğer Etkiler:* Günümüze kadar rabepazol sodyumun MSS, kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde sistemik bir etkisi gözlenmemiştir. İki hafta süreyle 20 mg'lık oral dozlar halinde uygulanan rabepazol 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 rabepazol sodyumun amoksisilin ile klinik yönden anlamlı etkileşim yapmadığı gösterilmiştir. Rabepazol, üst gastrointestinal *H. Pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu amacıyla amoksisilin veya klaritromisin ile birlikte uygulandığında, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilememektedir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

*Emilim:* PARIET, rabepazol sodyumun enterik kaplı (gastro-rezistan) tablet formülasyonudur. Enterik kaplı tablet formu, rabepazolün aside dayanıksız olması nedeniyle gereklidir. Rabepazolün absorpsiyonu da bu nedenle ancak tablet midneyi terkettikten sonra başlar. Absorpsiyon hızlıdır; rabepazolün pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3.5 saat sonra oluşur. Rabepazolün pik plazma konsantrasyonları (Cmax) ve AUC, 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığında lineerdir. Oral 20 mg'lık bir dozun (intravenöz uygulamaya kıyasla) mutlak biyoyarlanımı, büyük oranda pre-sistemik metabolizma nedeniyle %52 civarındadır. Ayrıca, tekrarlanan uygulamalar ile biyoyarlanımı artmamaktadır. Sağlıklı kişilerde plazma yarı-ömrü, yaklaşık bir saattir (sınırlar 0.7-1.5 saat). Total vücut klirensinin 283±98 ml/dk olduğu hesaplanmıştır.



Besinler ile klinik açıdan önemli bir etkileşimi yoktur. Ne besinler, ne de gün boyu uygulama zamanı, rabeprazol sodyumun emilimini etkilemez.

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

*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 induksiyon veya inhibisyona yol açmamıştır. In vitro çalışmalar her zaman in vivo durumun göstergesi olmamasına rağmen bu bulgular rabeprazol ile siklosporin arasında bir etkileşme beklenmediğini göstermektedir. İnsanlarda tiyoeter (M1) ve karboksilik asid (M6), plazmadaki esas metabolitlerdir. Daha düşük düzeylerde gözlenen minör metabolitleri ise sülfon (M2), demetiltiyoeter (M4), ve merkaptürik asid konjugatıdır (M5). Yalnızca demetil (M3) metabolitinin küçük bir salgı azaltıcı etkisi vardır, ancak bu metabolit plazmada bulunmaz.

<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 asid (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.

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

*Cinsiyet:* Vücut kütlesi ve boy uzunluğuna göre uyarılma 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 yarıömrü, sağlıklı gönüllülerde 0.82 saat, hemodiyaliz esnasında 0.95 saat ve hemodiyaliz sonrasında 3.6 saat bulunmuştur. İdame hemodiyaliz uygulaması gereken böbrek hastalarında ilacın klirensi, sağlıklı gönüllülerdeki değer in 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 yarıömründe, 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 yarıömrü 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,  $C_{max}$  %60 oranında ve  $t_{1/2}$  yaklaşık %30 artmıştır. Ancak rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

*CYP2C19 polimorfizmi:* Günde 20 mg dozunda 7 günlük rabeprazol uygulamasını izleyerek, CYP2C19 yavaş metabolize edicilerde AUC ve  $t_{1/2}$ , hızlı metabolize edicilerdeki değerlerin sırasıyla 1.9 ve 1.6 katı şeklinde bulunmuştur; ancak  $C_{max}$  yalnızca %40 oranında artmıştır.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Fare lenfoma hücre dizisindeki deneyler pozitifdir, fakat *in vivo* mikronukleus ve *in vivo* ile *in vitro* DNA onarım testleri negatiftir. Karsinogenisite çalışmaları insanlar için özel tehlike göstermemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği: Mannitol, magnezyum oksit, düşük süstitüe hiproloz, hiproloz, magnezyum stearat

İç kaplama: Etilselüloz, magnezyum oksit

Enterik kaplama: Hipromelloz ftalat, diasetile monogliseritler, talk, titanyum dioksit (E171), kırmızı demir oksit (E172), karnauba mumu

Baskı mürekkebi: Beyaz Şellak, siyah demir oksit, susuz etil alkol, 1-bütanol

### 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PARIET enterik tablet, kutuda alüminyum folyosuyla 5 katlı alüminyum-alüminyum blister ambalajlarda paketlenir. Her kutuda 28 tablet bulunmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.  
Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13  
34810 Kavacık – Beykoz / İstanbul  
Tel: 0216 538 20 00  
Faks: 0216 538 23 69

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

113/9

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 7.10.2002  
Son yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

Referans: Ağustos 2008 SmPC