

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEPTYRA 20 mg enterik kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir enterik kaplı tablet;

#### Etkin madde:

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Rabeprazol sodyum .....    | 20.00 mg  |
| (Rabeprazol eşdeğeri ..... | 18.85 mg) |

#### Yardımcı madde(ler):

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| Mannitol .....             | 37.00 mg |
| Sodyum bikarbonat .....    | 0.13 mg  |
| Sodyum lauril sülfat ..... | 0.06 mg  |

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet.

PEPTYRA, beyaz renkli, yuvarlak, düzgün yüzeyli, enterik kaplı tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PEPTYRA, 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

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

*Zollinger-Ellison Sendromu:* Erişkinler için önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 60 mg'dır. Doz, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre 120 mg/gün'e kadar arttırılabilir. 100 mg/gün'e kadar 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 PEPTYRA 20 mg + günde iki kez 500 mg klaritromisin ve günde iki kez 1 g amoksisilin.

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

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

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Bu yaş grubunda kullanımına ilişkin deneyim bulunmadığı için, PEPTYRA'nın çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

PEPTYRA, rabeprazol sodyum, süstitüe benzimidazoller ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. PEPTYRA, 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 PEPTYRA tedavisine başlamadan önce, malignite ihtimali göz ardı edilmemelidir.

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

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

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 karşılaşmamıştır. Ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde rabeprazol sodyum kullanımına ilişkin klinik veri bulunmaması nedeniyle, bu türlü hastalarda PEPTYRA tedavisi ilk kez başlatıldığında, doktorların dikkatli olmaları önerilir. PEPTYRA'nın 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 bir çok 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 bir çok olguda, vakalar ciddi değildir ve rabeprazolün kesilmesiyle çözülmüştür.

Bu tıbbi ürün her tablette 37 mg mannitol içermektedir, ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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 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 rabeprazol'ün EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla %11 ve %34 artmış ve 14-hidroksiklaritromisin'in (aktif klaritromisin metaboliti) EAA ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla %42 ve %46 artmıştır. Rabeprazol ve 14-hidroksiklaritromisin'e maruz kalmadaki bu artışın klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

#### Gastrik Asit Sekresyonunun İnhibisyonuna Bağlı Etkileşimler

Rabeprazol sodyum, mide asidi salgısında derin ve uzun süreli bir inhibisyon oluşturur. Absorbsiyonları pH'a 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 PEPTYRA ile birlikte alındığında, doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin kontrolü için hastanın izlenmesi gerekli olabilir.

#### Antiasitler

Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik çalışmada, 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  $IC_{50}$  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, rabeprazolünde dahil olduğu PPI'lar atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

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

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

**Gebelik dönemi:**

Rabeprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları sıçanlarda düşük düzeyde fetoplasental geçiş olmakla birlikte, rabeprazol sodyum nedeniyle fetusta zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. PEPTYRA 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 PEPTYRA 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 PEPTYRA'nın 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**

Rabeprazol 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 rabeprazol tablet kullanımına bağlanmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| <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 lenf sistemi bozuklukları</b>                       |                                                                                |                                        | Nötropeni,<br>Lökopeni,<br>Trombositopeni,<br>Lökositoz                         |                                                                                           |                   |
| <b>Bağışıklık sistemi bozuklukları</b>                        |                                                                                |                                        | Akut sistemik alerjik reaksiyonlar (örn. yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne)* |                                                                                           |                   |
| <b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>                   |                                                                                |                                        | Anoreksi                                                                        |                                                                                           | Hiponatremi       |
| <b>Psikiyatrik bozukluklar</b>                                | İnsomnia                                                                       | Sinirlilik                             | Depresyon                                                                       |                                                                                           | Konfüzyon         |
| <b>Sinir sistemi bozuklukları</b>                             | Baş ağrısı,<br>Baş dönmesi                                                     | Somnolans                              |                                                                                 |                                                                                           |                   |
| <b>Göz bozuklukları</b>                                       |                                                                                |                                        | Görme bozukluğu                                                                 |                                                                                           |                   |
| <b>Vasküler bozukluklar</b>                                   |                                                                                |                                        |                                                                                 |                                                                                           | Periferal ödem    |
| <b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar</b> | Öksürük,<br>Farenjit, Rinit                                                    | Bronşit,<br>Sinüzit                    |                                                                                 |                                                                                           |                   |
| <b>Gastrointestinal bozukluklar</b>                           | Diyare,<br>Kusma,<br>Bulantı,<br>Abdominal ağrı,<br>Konstipasyon,<br>Flatülans | Dispepsi,<br>Ağız kuruluğu,<br>Geğirme | Gastrit, Stomatit,<br>Tat duyusu bozuklukları                                   |                                                                                           |                   |
| <b>Hepato-bilier bozukluklar</b>                              |                                                                                |                                        | Hepatit,<br>Sarılık,<br>Hepatik ensefalopati**,<br>Hepatik enzim artışı         |                                                                                           |                   |
| <b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>                    |                                                                                | Döküntü,<br>Eritem*                    | Pruritus,<br>Terleme,<br>Büllöz reaksiyonlar*                                   | Eritema multiforme,<br>Toksik epidermal nekroliz (TEN),<br>Stevens-Johnson sendromu (SJS) |                   |

| Sistem Organ Sınıfı                                                | Yaygın                                  | Yaygın olmayan                      | Seyrek              | Çok seyrek | Bilinmiyor  |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------|-------------|
| <b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları</b>    | Spesifiye edilmemiş ağrılar/sırt ağrısı | Miyalji, Bacakta kramplar, Artralji |                     |            |             |
| <b>Böbrek ve idrar bozuklukları</b>                                |                                         | Üriner sistem infeksiyonu           | İnterstisyel nefrit |            |             |
| <b>Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları</b>                     |                                         |                                     |                     |            | Jinekomasti |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> | Asteni, Grip benzeri sendrom            | Göğüs ağrısı, Titreme/ürperme, Ateş |                     |            |             |
| <b>Araştırmalar</b>                                                |                                         | Karaciğer enzimlerinde artış**      | 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, PEPTYRA 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 kere 60 mg'ı veya günde bir kez 160 mg'ı geçmemiştir. Görülen etkiler genellikle minimal düzeydedir, bilinen advers olay profilinin temsilcisi niteliğindedir ve tıbbi müdahale yapılmaksızın geri dönüşümlü olmuştur. Spesifik bir antidotu bilinmemektedir. Rabeprazol sodyum proteinlere yoğun şekilde bağlanır ve bu nedenle diyalize edilemez. Herhangi bir doz aşımı durumunda olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Peptik Ülser ve Gastroözofageal Reflü Hastalığında (Gerd) Kullanılan İlaçlar, Proton Pompası İnhibitörleri  
ATC kodu: A02BC04

##### 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 dönüştür 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 edildiler. 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 döndü.

*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 bulgulara hiç bir 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, kolesitokinin, sekretin, glukagon, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), renin, aldosteron ya da somatotrop hormon düzeyleri üzerinde hiç bir etkisi bulunamamıştır.

Sağlıklı kişiler üzerinde yürütülen çalışmalarda rabeprazol sodyumun amoksisilin ile klinik yönden anlamlı etkileşim yapmadığı gösterilmiştir. Rabeprazol, üst gastrointestinal *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu amacıyla amoksisilin veya klaritromisin ile birlikte uygulandığında, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilememektedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

PEPTYRA, rabeprazol sodyumun enterik kaplı (gastro-rezistan) tablet formülasyonudur. Enterik kaplı tablet formu, rabeprazolün aside dayanıksız olması nedeniyle gereklidir. Rabeprazolün absorpsiyonu da bu nedenle ancak tablet mideyi terkettikten sonra başlar. Absorpsiyon hızlıdır; rabeprazolün pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3.5 saat sonra oluşur. Rabeprazolün pik plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) ve EAA, 10 mg ile 40 mg'lık doz aralığında

lineerdir. Oral 20 mg'lık bir dozun (intravenöz uygulamaya kıyasla) mutlak biyoyararlanımı, büyük oranda pre-sistemik metabolizma nedeniyle %52 civarındadır. Ayrıca, tekrarlanan uygulamalar ile biyoyararlanımı artmamaktadır. Sağlıklı kişilerde plazma yarı-ömrü, yaklaşık bir saattir (sınırlar 0.7-1.5 saat). Total vücut 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:

<sup>14</sup>C-işaretle, 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.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet:

Vücut kütlesi ve boy uzunluğuna göre uyarılama 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 klerensi  $\leq 5$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), rabeprazolün atılımı, sağlıklı gönüllülerdekine çok benzemektedir. Bu hastalardaki EAA ve C<sub>maks</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.

#### Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede kronik karaciğer bozukluğu olan hastalara tek doz 20 mg rabeprazol verilmesinden sonra, EAA iki katına çıkmış ve rabeprazol yarı ömründe, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla 2-3 kat artış gözlenmiştir. Ancak 7 gün süre ile günde 20 mg uygulamasından sonra EAA yalnızca 1.5 kat ve C<sub>maks</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, EAA yaklaşık iki katına çıkmış,  $C_{maks}$  % 60 oranında ve  $t_{1/2}$  yaklaşık %30 artmıştır. Ancak rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

#### CYP2C19 polimorfizmi:

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

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

Karsinojenisite çalışmaları insanlar için özel tehlike göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Ağır magnezyum oksit  
Mannitol  
Hidroksipropil selüloz (düşük sübstitüsyonlu)  
Hidroksipropil selüloz  
Magnezyum stearat  
Etil selüloz  
Ağır magnezyum oksit  
Metakrilik asit kopolimeri  
Talk  
Polietilen glikol  
Kolloidal silikon dioksit  
Sodyum bikarbonat  
Sodyum lauril sülfat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Alu-Alu blisterlerde karton kutuda kullanma talimatı ile beraber 28 tablet halinde sunulmaktadır.

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

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.  
Pak İş Merkezi, Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. No:5/1  
34349 Gayrettepe/İstanbul  
Tel: 0 (212) 337 38 00  
Faks: 0 (212) 337 38 01

### **8. RUHSAT NUMARASI**

245/100

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

İlk ruhsat tarihi: 13.11.2012  
Ruhsat yenileme tarihi: -

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**