

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RABEDİC 20/75 mg MR kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Rabeprazol sodyum	20.00 mg
Diklofenak sodyum	75.00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol DC (E 421)	24.00 mg
Sodyum stearil fumarat	2.00 mg
Laktoz DC	27.80 mg
Lesitin(soya) (E322)	0,14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

MR kapsül.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

RABEDİC MR, endoskopik olarak gastrointestinal ülser veya GERD varlığı kanıtlanan hastalarda aşağıda belirtilen ağrı ve enflamasyonun tüm derecelerinde endikedir;

- Romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif şekilleri: romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit ve spondilartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem-dışı romatizma.
- Travma sonrası ve postoperatif ağrı, enflamasyon ve şişlik; örneğin dental veya ortopedik ameliyatı takiben.
- Jinekolojide ağrılı ve/veya enflamatuvar durumlar; örneğin primer dismenore veya adneksit.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

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

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

Erişkinlerde tavsiye edilen başlangıç dozu günde 1-2 adet RABEDİC 10/75 mg MR kapsül ya da 1 adet RABEDİC 20/75 mg MR kapsüldür. Daha hafif vakalarda, uzun süreli tedavide olduğu gibi, günde bir kez bir adet RABEDİC 10/75 mg veya 20/75 mg MR kapsül verilmesi genellikle yeterlidir.

Semptomlar gece veya sabah en belirgin şekilde ortaya çıktığında, RABEDİC MR tercihen akşam verilmelidir.

##### **Uygulama şekli:**

RABEDİC MR bir bardak su ile yutulmalıdır.

RABEDİC MR'ın oral yolla yemeklerle birlikte alınması önerilir.

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

###### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

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

###### **Pediyatrik popülasyon:**

Dozundan dolayı, RABEDİC MR çocuklar ve ergenler için uygun değildir.

###### **Geriatrik popülasyon:**

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

RABEDİC MR,

- Diklofenak sodyum, rabeprazol sodyum, süstitüte benzimidazoller (esomeprazol ve lansoprazol vb.) ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebe ve emziren hastalarda,
- Şiddetli karaciğer, böbrek veya kalp yetmezliğinde (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Kanama veya perforasyon mevcudiyeti veya öyküsü,
- Diğer nonsteroidal antienflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar gibi, RABEDİC MR'da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİİ ilaç kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonları oluştuğu bildirilmiştir.
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) kontrendikedir.

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

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Rabeprazol Sodyum

Uyarılar

Rabeprazol sodyum tedavisine semptomatik yanıt alınması, gastrik ya da özafajiyal malignitenin olmadığını göstermez. Bu nedenle RABEDİC MR ile tedaviye başlamadan önce, malignite ihtimali göz ardı edilmemelidir.

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

Substitüe benzimidazoller veya diğer proton pompası inhibitörleri ile çapraz-hipersensitivite riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Rabeprazol sodyum ile ilişkili pazarlama sonrası kan diskrazisi raporları elde edilmiştir (trombositopeni ve nötropeni).

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

## Önlemler

Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda RABEDİC MR içeriğindeki rabeprazol sodyumun kullanımına dair klinik veri bulunmadığından, RABEDİC MR kullanımına yeni başlayan hastalarda hekimlerin dikkatli olması gerekmektedir.

Atazanavirin rabeprazol sodyum ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5).

Kısa süreli semptomların kontrol edilmesi gerektiği durumlarda düşük etkin doz kullanılarak istenmeyen etkiler minimize edilebilir.

## Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkilili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

## Hipomagnezemi:

PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPI tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

## Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

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

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.

#### Diklofenak Sodyum

##### Uyarılar:

##### Kardiyovasküler Trombotik Olaylar:

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

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görölme riskini artırmaktadır.

CABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen COX-2 selektif bir NSAİİ üzerinde gerçekteştirilen iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görölmüştür (**kontrendikasyonlar** bölümüne bakınız).

##### Gastrointestinal Etkiler:

Öldürücü olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon diklofenak dahil tüm NSAİİ'lerde bildirilmiştir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda, uyarıcı bir belirti ile veya belirtisiz olarak veya daha önce ciddi gastrointestinal olay hikayesi olanlarda veya olmayanlarda görülebilir. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlar verir. İçeriğindeki diklofenak sodyumdan dolayı RABEDİC MR alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse ilaç kesilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda GI kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavisinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması bulunmaktadır. Ölümcül GI olaylar hakkındaki spontan bildirimlerin çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarla ilgili olduğundan, böyle hastaların tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

#### Renal Etkiler:

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

#### İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

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

#### Deri Reaksiyonları:

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar en çok tedavinin erken döneminde bu reaksiyonlar açısından risk altında gibi görünmektedir ve vakaların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır. Cilt döküntüsü ve mukoza lezyonlarının ilk görüldüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında RABEDİC MR kesilmelidir.

### Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer nonsteroidal antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlarda olduğu gibi, diklofenak ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. RABEDİC MR, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (**Kontrendikasyonlar** ve **Önlemler** – **Astım** bölümlerine bakınız). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak sodyum da farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun semptom ve belirtilerini maskeleyebilir.

### Önlemler:

#### Genel:

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

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

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

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

### Önceden varolan astım:

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak), astım alevlenmeleri gibi NSAİ ilaçlarla reaksiyonlar (analjeziklere tahammülsüzlük/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi ya da ürtiker diğer hastalardan daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalara özel

dikkat gösterilmesi önerilir (acil durum için hazır olma). Bu durum, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtiker bulunan hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümlle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara RABEDİC MR verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Gastrointestinal etkiler:

Diklofenak dahil tüm NSAİ ilaçlarla gastrointestinal (GI) hastalık belirtileri gösteren veya geçmişinde gastrik veya intestinal ülserasyon, kanama ya da perforasyonu düşündüren bir hikayesi olan hastalarda yakın medikal takip zorunludur ve RABEDİC MR reçetelenirken özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİ dozu arttıkça GI kanama riski artar.

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

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

Başta yaşlılar olmak üzere GI toksisite öyküsü olan hastalar, her türlü alışılmadık abdominal semptomu (özellikle GI kanama) bildirmelidir. Beraberinde, sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, anti-trombosit ajanlar ya da selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttıracı ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

#### Hepatik etkiler:

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

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi RABEDİC MR'da, içeriğindeki diklofenaktan dolayı karaciğer enzimlerinden bir veya daha fazlasını yükseltebilir. Laboratuvar anormallikleri



ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedavinin devam etmesiyle geçici olabilir. NSAİİ'le gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir.

Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümlle sonuçlanmış şiddetli hepatit reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. RABEDİC MR ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, hepatic fonksiyonun düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sürer veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse RABEDİC MR tedavisi kesilmelidir. Prodromal semptomlar olmaksızın diklofenak kullanımı ile hepatit görülebilir. Hepatik porfirisi olan hastalarda RABEDİC MR kullanılırken dikkatli olmalıdır, çünkü bir atağı başlatabilir.

#### Renal etkiler:

Diklofenak dahil NSAİ ilaç tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda ve herhangi bir nedenle örneğin; büyük bir ameliyat öncesi veya sonrasında olduğu gibi önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (bkz. Bölüm 4.3). Böyle vakalarda RABEDİC MR kullanıldığında, ihtiyat tedbiri olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi duruma dönülür.

#### Hematolojik etkiler:

Diklofenak da dahil NSAİİ kullanan hastalarda zaman zaman anemi görülebilmektedir. Bu durum sıvı tutulumu, gizli veya gross GI kan kaybı veya eritropoez sonrası etkinin tam olarak tanımlanmamasına bağlı olabilir.

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi, diklofenak ile de uzun süreli tedavi sırasında kan sayımları yapılması tavsiye edilir. Aspirinin aksine trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri miktar bakımından daha az, daha kısa süreli ve geri çevrilebilir niteliktedir.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir. Hemostaz defektlere olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

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

RABEDİC MR içeriğindeki diklofenak kadınlarda fertilitiyi etkileyebilir, gebe kalmayı planlayan hastalarda önerilmemektedir.

Sodyum uyarısı

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

Laktoz uyarısı

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Mannitol uyarısı

RABEDİC MR her bir dozunda 24 mg mannitol (E421) ihtiva eder, dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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

Rabeprazol Sodyum

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

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

Antimikrobiyal ajanlarla gerçekleştirilen kombinasyon terapisi: Dört-kollu çapraz bir çalışmada, sağlıklı 16 gönüllüye 20 mg rabeprazol sodyum, 1000 mg amoksisilin, 500 mg klaritromisin ya da bu 3 ajandan, yani rabeprazol, amoksisilin ve klaritromisin'den (RAC) oluşan bir kombinasyon verilmiştir. Kombinasyon terapisi sırasında, klaritromisin ve amoksisilinin 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-hidroksiklaritromisinin (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'ya bağımlı olan bileşiklerle bir etkileşme oluşabilir. Özellikle rabeprazol sodyumun ketokonazol veya itrakonazol ile birlikte uygulanması, sağlıklı bireylerde ketokonazol düzeyinde % 30'luk bir azalma ve taban digoksin seviyelerinde %22'lik bir artışla sonuçlanır. Bu nedenle, absorpsiyonları pH'ya bağımlı digoksin, ketokonazol veya diğer ilaçlar RABEDİC MR ile birlikte alındığında, doz ayarlaması gerekip gerekmediğinin kontrolü için hastanın izlenmesi gerekli olabilir.

**Antiasitler:** Klinik çalışmalarda, gerektiğinde rabeprazol sodyum ile eşzamanlı olarak antiasitler de kullanılmıştır. Ayrıca aradaki etkileşimi belirlemek için tasarlanmış özel bir farmakokinetik çalışmada, likit antiasitler (alüminyum hidroksit jel veya magnezyum hidroksit) ile herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

**Yiyecekler:** Düşük yağ oranlı yiyecekler kullanılarak Japonlar üzerinde yürütülen bir klinik çalışmada, yiyeceklerle klinik açıdan önemli bir etkileşim gözlemlenmemiştir. Rabeprazol sodyumun yağ oranı yüksek bir yiyecek ile 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 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, rabeprazolün de dâhil olduğu PPI'ler atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır. (Bkz Bölüm 4.4).

## Diklofenak Sodyum

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir. Birlikte kullanılan diklofenak, lityumun plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum lityum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

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

Antikoagülanlar ve antitrombositler: Birlikte uygulanmaları kanama riskini arttırdığı için dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda diklofenakın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender durumlarda kanama riskinin artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir. Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, diklofenak yüksek dozlarda trombosit agregasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe eder.

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

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

Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar: NSAİİ'lerle kinolonların etkileşimi sonucu konvülsiyonlar oluşabilmektedir. Konvülsiyonlar epilepsi veya konvülsiyon öyküsü olan veya

olmayan hastalarda oluşabilmektedir. Bu nedenle NSAİİ kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

**Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:** Diklofenak güçlü CYP2C9 inhibitörleri (sülfınpirazon ve vorikanozol) ile birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi önerilir, bu plazma tepe konsantrasyonunda önemli artışa ve diklofenak metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle diklofenak maruziyeti ile sonuçlanabilir.

**Fenitoin:** Diklofenak fenitoin ile eşzamanlı kullanıldığında, fenitoine maruziyeti artırması beklendiğinden fenitoin plazma konsantrasyonları izlenmelidir.

**Diğer NSAİİ ve kortikosteroidler:** Diklofenak ve diğer sistemik NSAİİ ilaçlar ya da kortikosteroidlerin birlikte uygulanması gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İki veya daha fazla NSAİİ'nin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

**Selektif serotonin geri alım inhibitörleri:** Diklofenak dahil sistemik NSAİİ'lerin ve selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinin birlikte kullanılması, gastrointestinal kanama riskini artırabilir.

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

**Kardiyak glikozidler:** Kardiyak glikozidler ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı hastalarda kalp krizini alevlendirebilir ve GFR'de azalma ve plazma glikozid seviyelerini arttırabilmektedir.

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

Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, diklofenak kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (**Önlemler, Renal Etkileri** bölümüne bakınız) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Siklosporin ve takrolimus: Diklofenak da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ve siklosporinin eş zamanlı kullanımı ile nefrotoksisite bildirilmiştir. NSAİİ'ler ve takrolimusun eş zamanlı uygulanması ile de nefrotoksisite riskinde artış olasıdır. Bu durum NSAİİ ve kalsineurin inhibitörün renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla oluşmaktadır.

Mifepriston: NSAİİ ilaçlar mifepristonun etkisini azalttığından, mifepriston kullanımından sonra 8-12 gün NSAİİ ilaçlar kullanılmamalıdır.

Aspirin:

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

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

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C/D (3.trimester)

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

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

##### **Gebelik dönemi**

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

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

##### **Laktasyon dönemi**

RABEDİC MR içeriğindeki diğer bir etken madde olan rabeprazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak sıçanlarda yapılan çalışmalar rabeprazol sodyumun süte geçtiğini göstermektedir. RABEDİC MR içeriğindeki diklofenak, diğer NSAİ'ler gibi anne sütüne az miktarda geçer.

RABEDİC MR, bebekte istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açmamak için emziren annelerde kullanılmamalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütölen üreme çalışmaları, RABEDİC MR içeriğindeki rabeprazol sodyum nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir.

Diğer NSAİİ'ler gibi RABEDİC MR içeriğindeki diklofenak sodyum kullanımı kadınlarda fertiliteny bozabilir, gebe kalmak isteyen kadınlarda RABEDİC MR kullanımı önerilmez. Gebe kalmakta zorluk çeken ya da kısırlık tetkikleri yapılan kadınlarda RABEDİC MR tedavisinin durdurulması düşünölmelidir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

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

RABEDİC MR kullanırken görme bozuklukları, göz kararması, baş dönmesi, uykuya eğilim veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları gelişen hastalar, araç veya makine kullanmamalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen yan etkiler her bir bileşen için ayrı ayrı verilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Rabeprazol Sodyum

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon

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

Seyrek: Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lökositoz

### **Bağışıklı sistemi hastalıkları**

Seyrek: Akut sistemik alerjik reaksiyonlar (örn. yüzde şişlik, hipotansiyon ve dispne)<sup>2</sup>

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek Anoreksi

Bilinmiyor: Hiponatremi



**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Depresyon

Bilinmiyor: Konfüzyon

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans

**Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozuklukları

**Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor: Periferal ödem

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit

**Gastrointestinal hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Dispepsi, ağız kuruluğu, geğirme

Seyrek: Gastrit, stomatit, tat alma bozuklukları

**Hepato-bilier hastalıkları**

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

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

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

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

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

Yaygın: Spesifik olmayan ağrı, sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, bacak krampları, artralji

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu

Seyrek: İntersitisyel nefrit

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

Bilinmiyor: Jinekomasti

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

Yaygın: Asteni, grip benzeri sendrom

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, titreme, pireksi

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Hepatik enzimlerin artması<sup>3</sup>

Seyrek: Kilo alımı

<sup>1</sup>Yüzde şişme, hipotansiyon ve dispneyi kapsar.

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

<sup>3</sup>Hepatik ensefalopati ender olarak altta yatan sirozu olan hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalarda, RABEDİC MR ilk kez başlanacaksa hekimin dikkatli olması önerilir (bkz Bölüm 4.4).

Diklofenak Sodyum

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

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem (yüz ödemi dahil)

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Disoriantasyon, depresyon, uykusuzluk, kabuslar, irritabilite, psikotik bozukluk.

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Sersemlik

Çok seyrek: Parestezi, bellek bozukluğu, anksiyete, tremor, aseptik menenjit, tat duyusu bozuklukları, serebrovasküler olay.

**Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama

**Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü

**Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Hipertansiyon, vaskülit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Astım (dispne dahil).

Çok seyrek: Pnömoni.

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, ishal, dispepsi, karın ağrısı, barsaklarda aşırı gaz, iştahsızlık.

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, kanlı ishal; melena, gastrointestinal ülser (kanama veya perforasyonla birlikte veya bunlar olmaksızın).

Çok seyrek: Kolit (kanamalı kolit ve ülseratif kolitin veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit, glossit, özofagus bozuklukları, barsak lümeninde diyafram-benzeri darlıklar, pankreatit.

**Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Transaminazlarda artış

Seyrek: Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu

Çok seyrek: Fulminan hepatit, hepatik nekroz, hepatik yetmezlik

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

Yaygın: Deri döküntüsü

Seyrek: Ürtiker

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

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Akut böbrek yetersizliği, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, interstisiyel nefrit, renal papiller nekroz.

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

Seyrek: Ödem.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Rabeprazol Sodyum

Günümüze kadar, bilinçli veya kazaen aşırı doz alımı deneyimi kısıtlıdır. Belirlenen maksimum ilaç teması, günde iki kez 60 mg dozu 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 kolayca diyalize olmaz. Herhangi bir doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalı ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

Diklofenak Sodyum

Semptomlar

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

Terapötik önlemler

Diklofenak dahil NSAİ ilaçlarla akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir.

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

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

Potansiyel toksik bir doz aşımından sonra aktif kömür ve yaşamı tehlikeye sokacak potansiyele sahip doz aşımından sonra mide dekontaminasyonu (kusturma, midenin yıkanması) düşünülebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antienflamatuvarlar ve antiromatik ürünler (non-steroid yapıllar)

ATC kodu: M01A

Rabeprazol Sodyum

#### **Etki mekanizması:**

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

Salgı Azaltıcı Aktivite: Oral yoldan 20 mg dozunda rabeprazol sodyum uygulamasından sonra salgı azaltıcı etki bir saat içinde baslar, maksimum etkiye iki ilâ 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 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 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 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 dolayan paratiroid hormon, kortizol, östrojen, testosteron, prolaktin, kolesistokinin, sekretin, glukagon, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), renin, aldosteron ya da somatotrop hormon düzeyleri üzerinde hiçbir etkisi bulunamamıştır.

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

Diklofenak Sodyum

**Etki mekanizması:**

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahip bir nonsteroidal bileşimdir. Deneyle gösterilmiş olan prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu diklofenakın etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş meydana gelmesinde major rol oynarlar.

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

**Farmakodinamik etkiler**

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

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

RABEDİC MR'ın içeriğindeki diklofenakın özellikle günde 75 mg doz kullanması gereken hastalar için uygundur.

Günde bir defa alınması, özellikle uzun süreli tedaviyi kolaylaştırır ve muhtemel dozlama hatalarını önlemede yardımcı olur. RABEDİC MR, içeriğindeki diklofenakın günlük maksimum 150 mg dozunun dengeli bir şekilde, günde iki defada verilmesine olanak sağlar.

**5.2. Farmakokinetik özellikler**

**Genel özellikler**

Rabeprazol Sodyum

Emilim:

Rabeprazol sodyumun aside dayanıksız olması nedeniyle enterik kaplı tablet şeklinde formüle edilmesi ilacın mideden bozunmadan geçmesini sağlar ve bu nedenle rabeprazol sodyum absorpsiyonu ancak mideyi terk ettikten sonra gerçekleşir. Absorpsiyon hızlıdır; rabeprazolün pik plazma düzeyleri 20 mg'lık bir dozdan yaklaşık 3.5 saat sonra oluşur. Rabeprazol sodyumun 10 ile 40 mg doz aralığında doruk plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) ve eğri altındaki alan (EAA) değeri doğrusaldır. 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 işaretli, 20 mg'lık tek doz oral rabeprazol sodyum uygulamasından sonra, idrar ile değişmeden atılan ilaca rastlanmamıştır. Uygulanan dozun yaklaşık %90'ı idrarda başlıca iki metabolit halinde bulunmuştur, merkaptürik asit konjugatı (M5) ve karboksilik asit (M6); ayrıca iki bilinmeyen metaboliti de bulunmaktadır. Geriye kalan miktar ise feçeste saptanmıştır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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



## Diklofenak Sodyum

### Emilim:

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

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

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

Diğer taraftan, diklofenak SR 75 alındıktan 24 saat sonra 13 ng/ml (40 nmol/L) olan ortalama plazma konsantrasyonları saptanabilir. Emilen miktar doz ile lineer olarak ilişkilidir.

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

Tekrar eden dozlarda verildikten sonra farmakokinetik davranışı değişmez. Tavsiye edilen doz aralıklarına uyulduğu takdirde bir birikme meydana gelmez. Diklofenak uzatılmış salımlı tabletlerden günde 1 kez 100 mg veya günde 2 kez 75 mg ile yapılan tedavi esnasında elde edilen konsantrasyonlar 22 ng/ml veya 25 ng/ml (70 nmol/L veya 80 nmol/L) civarındadır.

### Dağılım:

Diklofenak başlıca serum albümini olmak üzere (%99.4), serum proteinlerine %99.7 oranında bağlanır. Hesaplanan dağılım hacmi 0.12-0.17 L/kg'dır. Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazmada doruk konsantrasyona ulaştıktan 2-4 saat sonra sinovyal sıvıda maksimum konsantrasyonlara erişir. Sinoviyal sıvıdan eliminasyon yarı ömrü 3-6 saattir. Doruk plazma düzeylerine eriştikten 2 saat sonra, sinovyal sıvıda etkin madde konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek düzeye ulaşır ve 12 saat boyunca plazmadakinden daha yüksek kalır.

### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

Diklofenakın total sistemik klirensi  $263 \pm 56$  ml/dak'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ile 2 saattir. Bir metabolitin (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) plazma yarı ömrü çok daha uzundur. Ancak, bu metabolit hemen hemen etkisizdir.

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

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Diklofenak doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Diklofenak sodyum: Böbrek yetmezliği olan hastalarda, diklofenak sodyum mutat dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre diklofenakın birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klirensi  $<10$  ml/dak. olduğunda, hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekinden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla temizlenirler.

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

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

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

Rabeprazol sodyum: Hafif ve orta derecede) kronik karaciğer sirozu olan hastalara tek doz 20 mg rabeprazol verilmesinden sonra, EAA iki katına çıkmış, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla 2-3 kat artış gözlenmiştir. Ancak 7 gün süre ile günde 20 mg uygulamasından sonra EAA yalnızca 1.5 kat, ve Cmaks yalnızca 1.2 kat artmış bulunmuştur. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda rabeprazol yarı ömrü 12.3 saat, sağlıklı gönüllülerde 2.1 saat bulunmuştur. Her iki gruptaki farmakodinamik yanıt (mide pH'sının kontrolü) klinik olarak kıyaslanabilir durumdadır.

#### Yaşlı hastalar:

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

Rabeprazol sodyum: Rabeprazolün eliminasyonu, yaşlılarda bir miktar azaldığı bulunmuştur. Yedi gün boyunca günde 20 mg rabeprazol uygulamasından sonra genç sağlıklı gönüllülerdeki değerlere oranla, EAA yaklaşık iki katına çıkmış, Cmaks %60 oranında ve  $t_{1/2}$  yaklaşık %30 artmıştır. Ancak rabeprazol birikimini gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

#### Cinsiyet:

Rabeprazol sodyum: Alınan doz vücut kütlesi ve boya göre ayarlandığında, kadın ve erkek hastalar için rabeprazol sodyum farmakokinetikleri arasında klinik olarak önemli bir farklılık olmamıştır.

#### CYP2C19 Polimorfizm:

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 Cmaks yalnızca %40 oranında artmıştır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

#### Rabeprazol Sodyum

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

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

#### Diklofenak Sodyum

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

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum oksit (ağır)

Mannitol DC (E421)

Mısır nişastası

Povidon K-30

Hidroksipropil selüloz LH11

Sodyum stearil fumarat

Hipromeloz E15

Talk

Hipromelloz ftalat (HP55s)

Trietil sitrat

Titanyum dioksit (E171)

HPMC 4000 SR

Laktoz DC

Magnezyum stearat

Kapsül No:0 içeriği olarak;

Jelatin

İndigotine-FD&C mavi 2 (E132)

Erythrosin- FD&C kırmızı 2 (E127)

Opadry II 85G32343 Pink içeriği olarak;

Lesitin(soya)(E322)

Titanyum dioksit (E171)

Siyah demir oksit (E 172 i)

Kırmızı demir oksit (E 172 ii)

Sarı demir oksit (E 172 iii)]

Talk

#### **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

#### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

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

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

243/82

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

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**