

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOLTEC 10 mg gastro-rezistan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir gastro-rezistan tablet 10 mg geciktirilmiş salımlı ilaprazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Tartrazin 0,73 mg

Gün batımı sarısı 0,12 mg

Lesitin 0,17 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet.

Turuncu renkli, oval enterik kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Duodenal ülser, gastrik ülser, gastro-özofageal reflü hastalığı ve gastro-özofageal reflü hastalığına bağlı erozif özofajit tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Duodenal ülser tedavisinde:

Yetişkinler için 4 haftaya kadar günde bir kez 10 mg

Gastrik ülser tedavisinde:

Yetişkinler için 4 ile 6 hafta arasında bir süre boyunca günde bir kez 10 mg

Gastro-özofageal reflü hastalığı ve gastro-özofageal reflü hastalığına bağlı erozif özofajit tedavisinde:

Yetişkinler için 8 haftaya kadar günde bir kez 20 mg

Uygulama şekli:

NOLTEC tablet, bir bardak su ile yemekten bir saat önce bütün olarak oral yolla alınmalıdır. Tabletler çiğnenmeden, ezilmeden ve bölünmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

NOLTEC tablet, ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve advers etki görülmesi durumunda kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı ile ilgili klinik veriler kısıtlı olduğundan, NOLTEC tablet 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

NOLTEC ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda karaciğer fonksiyonları genellikle baskılanır. Advers reaksiyonlar görülmesi durumunda, dikkatle kullanılmalı ve kesilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

İlaprazol, süstitüe benzimidazollere veya bölüm 6.1.'de liste halinde sunulan formülasyon bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında anafilaksi, anjiyoödem, bronkospazm, akut interstisyel nefrit ve ürtiker olabilir.

NOLTEC dahil proton pompası inhibitörlerinin (PPI) Atazanavir ile birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

NOLTEC, lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NOLTEC kullanımı, kötü huylu bir tümöre ilişkin semptomları hafifletebilir veya tanı konulmasını geciktirebilir. Bu nedenle, kötü huylu tümörlerin alarm semptomlarının (istenmeyen belirgin kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez veya siyah kusmuk) görüldüğü gastrik ülserler söz konusu ise, kötü huylu tümörleri saptamak için hastalar taramadan geçirilmelidir. Muhtemel bir mide tümörü durumunda, ilk aşamada X-ray veya endoskopi kullanılır. Vakanın mide kanseri olduğu teyit edilirse, NOLTEC kullanımı sonlandırılmalıdır.

Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda NOLTEC dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Duodenal ülser ve gastrik ülser konusunda uzun süreli kullanım deneyimleri mevcut olmadığından (duodenal ülser için dört haftaya kadar ve gastrik ülser için altı haftaya kadar uygulama), idame tedavisinde kullanılması önerilmez. Hastalara, tedavi edilmekte olan rahatsızlığa uygun en düşük PPI tedavisi dozu ve en kısa tedavi süresi uygulanmalıdır.

Kemik kırığı:

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

Hipomagnezemi:

PPI'lerle 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'leri 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. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

Subakut kütanöz lupus eritematozus

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

Literatüre göre, PPI'lerin metotreksatla birlikte kullanılması (ağırlıklı olarak yüksek dozda), metotreksatın ve/veya metabolitinin serum seviyelerini artırabilir ve bu seviyelerin daha uzun süre kalmasına neden olabilir; bu yolla da muhtemelen metotreksat toksisitelerine yol açabilir. Yüksek dozda metotreksat uygulamalarında bazı hastalarda PPI'nin geçici olarak kesilmesi düşünülebilir (Bkz: Bölüm 4.5).

PPI'den kaynaklanan gastrik asidite azalmasının, normalde gastrointestinal kanalda bulunan bakterilerin sayısını artırması beklenebilir. NOLTEC ile tedavi *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini nispeten arttırabilir (Bkz Bölüm 5.1). Yayımlanmış gözlemsel çalışmalar, PPI'lerin özellikle hastaneye yatırılan hastalarda *Clostridium difficile* ile bağlantılı diyare riskinin artmasıyla ilişkilendirilebileceklerini düşündürmektedir. Bu tanı, diyarede iyileşme kaydedilmediğinde dikkate alınmalıdır.

Asit baskılayıcı ilaçlarla uzun süreli (örn. üç seneyi aşan) günlük tedavi, hipo- veya aklorhidrinin neden olduğu siyanokobalamin (B-12 vitamini) malabsorpsiyonuna yol açabilir.

Bu tıbbi ürün tartrazin ve gün batımı sarısı içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçlar

Biyoyararlanımında çoğunlukla gastrik asidin pH değerinin belirleyici olduğu ilaçlar (ketokonazol, demir tuzu ve ampisilin ester) konusunda, NOLTEC'in gastrik asit sekresyonu üzerindeki uzun süreli inhibe edici etkisinden dolayı, teorik olarak, bu ilaçların absorpsiyonu inhibe edilebilir. Diğer asit salgısını azaltan ilaçlar ya da antasitlerin kullanılması sırasında olduğu gibi, NOLTEC tedavisi sırasında da, ketokonazol ve itrakonazolün emiliminin azalması beklenebilir.

Omeprazol (ilaprazol ailesinden olan); Atazanavir/Ritonavir ile birlikte kullanıldığında Atazanavir maruziyeti azaltmaktadır (EAA, Cmaks. ve Cmin. parametrelerinde yaklaşık %75 azalma). Proton pompası inhibitörleri Atazanavir ile kombinasyon halinde kullanılamaz.

CYP450 ile metabolize olan ilaçlar

NOLTEC de diğer proton pompası inhibitörleriyle aynı şekilde sitokrom P450 aracılığıyla, özellikle de CYP3A4 ile karaciğerde metabolize edilir. Siklosporin, disülfiram ve benzodiazepin gibi sitokrom P450 yoluyla metabolize edilen ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında etkileşim ortaya çıkabilir. Bu ilaçların kombinasyonu ile tedavi gören hastalar dikkatle izlenmeli ve gerekirse, ilaçlarda doz modifikasyonu yapılmalıdır.

Yiyeceklerin ilaprazol üzerindeki etkisi

NOLTEC yiyeceklerle birlikte kullanıldığı zaman, NOLTEC'in emilimi 11 saatten fazla bir süreyle gecikir. Bu nedenle, yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır.

Bilinmeyen mekanizma

İlaprazolün de dahil olduğu bir ilaç ailesinden olan omeprazol, takrolimusla kombine edildiğinde serum takrolimus seviyesi artabilir. Serum takrolimus seviyesi, NOLTEC kullanılmaya başlandığı veya sonlandırıldığı zaman izlenir.

Vaka raporları ve yayınlanmış popülasyon farmakokinetik çalışmaları; bazı PPI'lerin başka ilaçlarla birlikte kullanılması ile, metotreksat ve/veya metaboliti olan hidroksimetotreksatın serum seviyelerini arttırabileceğini ve bunun süresini uzatabileceğini ve muhtemelen metotreksat toksisitelerine yol açabileceğini göstermektedir. Ancak metotreksatın PPI'lerle

etkileşimine ilişkin herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşime dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamasına ait herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmasında (gebe tavşanlara oral yoldan 240 mg/kg/gün düzeyinde bir dozun uygulandığı çalışma), fetotoksisite (fetüs toksisitesi) raporlanmıştır. Bu nedenle, NOLTEC ancak ve sadece terapötik faydasının hamile veya hamile olma olasılığı bulunan kadınlar için teşkil ettiği riskten daha ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmasında, NOLTEC oral yoldan uygulandığında ilacın süte geçtiği raporlanmıştır ve yavrularda doğum öncesi ve sonrasında vücut ve karaciğer ağırlığında azalma kaydedilmiştir.

Bu yüzden, NOLTEC, emziren kadınlarda kullanılmaz.

Üreme yeteneği /Fertilite

Tavşanlarda, 80 mg/kg/gün ve 240 mg/kg/gün dozlarında embriyo ölümleri artmış ve hayatta kalan fetüs sayısı ve fetüs ağırlığı azalmıştır; 240 mg/kg/gün doz grubunda fetüslerde osifikasyonun geciktiği gözlenmiştir. Sıçanlarla doğum öncesinde ve sonrasında yapılan gelişim testi ve maternal fonksiyon testi sonucunda, 200 mg/kg/gün doz grubunda bir annede (F0) ve bir sonraki kuşakta (F1) toksisite gözlenmiştir. 1000 mg/kg/gün doz grubunda bir sonraki kuşakta corpus luteum sayısında, implantasyon sayısında ve bir batında doğan yavru sayısında azalma görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi, uykusuzluk, amnezi, migren ve somnolans gibi advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu koşullar altında tepki verme kabiliyeti azalabilir. Araba sürmemeleri konusunda hastalara uyarı yapılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İlaprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiştir. Ancak, hiçbir doz ile bağlantılı bulunmamıştır.

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrik ve duodenal ülserle ilişkin klinik çalışmalar

Bunlar, dört veya altı hafta süreli omeprazolle kontrollü klinik çalışmalar kapsamında toplam 1399 hastadan alınan güvenlilik verileridir. Bu hastalardan 790'una 5 mg veya 10 mg omeprazol ile birlikte NOLTEC verilmiştir. Çalışma sırasında karşılaşılan advers reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette gözlenmiştir ve baş ağrısı (%3,7), diyare (%2,4) ve ateş (%2,3) advers olayların %2'sini veya daha yüksek bir yüzdesini oluşturmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Herpes simpleks, herpes zoster, influenza, sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Eozinofili, nötrofilik lökositöz, protrombin süresinin uzaması, anormal ortalama hücre hacmi, lökositöz, lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipererji, ürtiker, gıda alerjisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın olmayan: Dislipidemi, hiperglisemi, hipertriglisemi, asidoz, anoreksi, gut hastalığı, hipoalbüminemi, hiperlipidemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, uykusuzluk, amnezi, migren, somnolans, anormal tat alma duyusu

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit, arpacık, orbital ödem, göz ödemi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinüs Aritmisi, palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Nazofarenjiyal ağrı, rinit, dispne, bronşiyal spazm, burun tıkanıklığı, burunda rahatsızlık hissi, pnömoni, akciğer tüberkülozu, solunum yetmezliği, rinore, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, epigastrik ağrı, gastrinoma, fundik bez polipleri (benign)

Yaygın olmayan: Dispepsi, hipergastrinemi, abdominal ağrı, kabızlık, meteorizm, kusma, abdominal distansiyon, kalın bağırsak polipi, epigastrik distres, enterogastrit, divertikül, abdominal distres, apandisit, asit (karın boşluğunda su toplanması), kolesistektomi, kolit, inflamatuvar ishal, duodenit, erüktasyon, gastrik kanser, gastrik sarkoma, gastrin salgılama bozukluğu, hiyatal herni, ağız kuruluğu, diş eti ağrısı, diş ağrısı

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer sirozu, karaciğer yağlanması

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Selülit, ekskoriyasyon, prurit, dermatoz, anormal tüylenme, döküntü, yanma, akut ürtiker, yara absesi, ksantom

Bilinmiyor: Subakut kutanöz lupus eritematozus

Kas- iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artrit, miyalji, artralji, bel ağrısı, kemik ağrısı, gut artriti, eklem ödemi, akut osteomiyelit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, idrar yolu enfeksiyonu, miktürisyon bozukluğu, proteinüri, albüminüri, azotemi, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dismenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Bitkinlik, asteni, ağrı, çukurluk bırakan ödem, hassasiyet

Araştırmalar

Yaygın: AST/ALT artışı

Yaygın olmayan: LDL artışı, anormal kan kalsitonini seviyesi, kan kreatinin seviyesinde artışı, kan trigliserid seviyesinde artışı, anormal transaminaz, anormal üriner analiz sonucu

Erozif özofajite ilişkin klinik çalışmalar

Bu veriler, erosif özofajit için yapılan sekiz hafta süreli lansoprazol kontrollü klinik çalışmalarındaki toplam 1123 vakanın güvenlilik verileridir. Bu hastalardan 764'ü 5 mg, 20 mg veya 40 mg/gün lansoprazol ile birlikte ilaprazol almışlardır. Çalışma sırasında karşılaşılan advers reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette olmuştur ve advers reaksiyonların %2'sini veya daha yüksek bir yüzdesini hiyatal herni (%3,3), baş ağrısı (%2,9), gastrit (%2,7) ve ishal (%2,6) oluşturmuştur.

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit, influenza, arpacık, viral farenjit, divertikülit, gastroenterit, selülit, folikülit, özofageal kandidiyazis, klamidyal enfeksiyon, diş absesi, diş enfeksiyonu, kulak enfeksiyonu, dış kulak iltihabı, orta kulak iltihabı, onikomikoz, vulvovajinal mikotik enfeksiyon, helicobakter gastrit, helicobakter enfeksiyonu, abse, kasık absesi, yara enfeksiyonu, pnömoni, orşit, stafilokok deri enfeksiyonu, streptokokal Farenjit, akut sinüzit, kronik tonsillit, peritonsiller abse, farenjit, viral gastroenterit, viral rinit, herpes simpleks, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Mevsimsel alerji, böcek ısırığı alerjisi

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, hiperglisemi, dehidrasyon, diyabetik ketoasidoz, hiperkolesterolemi, hiperkalemi, hipokalemi, diyabetes mellitus

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, migren, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, senkop, tat alma duyusunda bozukluk, bipolar bozukluk, intihar girişimi, VII sinir felci

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözlerde şişme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı, kulak kiri sıkışması, işitme kaybı, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Sol Ventrikül Demeti dal bloğu, palpasyon, taşikardi, atriyal fibrilasyon, sinüs aritmisi, sinüs bradikardi, ventriküler ekstrasistol

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, dispne, burun tıkanıklığı, boğaz tahrişi, astım, hırıltı, mevsimsel rinit, epistaksis, farenjiyal polip, solunum yolu tıkanıklığı, hapşırma, alerjik rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Hiatus hernisi, gastrit, ishal, abdominal distansiyon, mide bulantısı, abdominal ağrı, erozif gastrit, epigastrik ağrı, fundik bez polipleri (benign)

Yaygın olmayan: Divertikül, gastrik ülser, kabızlık, gastrik polipler, dispepsi, flatulans, duodenit, Barrett özofagusu, kolonik polip, abdominal hassasiyet, gastrik boşalma bozukluğu, kusma, diş ağrısı, erozif duodenit, hipogastrik ağrı, acil ve ani dışkılama isteği, proktoraji, hematokezya, abdominal rahatsızlık, anormal mide-bağırsak sesleri, dışkıda anormallik, dışkı hacminde artış, dışkı renginde değişiklik, katı dışkı, Mallory-Weiss sendromu, gastroözofageal reflü hastalığı, enterit, gastrik mukozal lezyon, özofageal displazi, midede rahatsızlık hissi, alt gastrointestinal sistemde kanama, özofageal bozukluk, kazanılmış özofageal ağ, erozif özofajit, asit, proktit, ağız kuruluğu, dudak kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit, cilt kuruluğu, kontakt dermatit, onikoliz, papüler döküntü, döküntü pruriti, rosacea

Kas, iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, artralji, ekstremitelerde ağrı, kas spazmları, miyalji, tendinit, lomber intervertebral disk hernisi, eklem krepitasyonu, kas-iskelet ağrısı, romatoid artrit, tendon kalsifikasyonu, boyun ağrısı, bögür ağrısı, lenfoma

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, pollakiüri, renal kist, proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, Spontan düşük, vulvovajinal papillom

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, iritabilite, ağrı, pireksi, göğüste rahatsızlık hissi, erken doyma, mukozal hiperemi, periferik ödem, göğüs ağrısı

Araştırmalar

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı

Yaygın olmayan: Kan gastrin seviyesi artışı, anormal karaciğer fonksiyon testi sonucu, idrarda lökosit, aspartat aminotransferaz artışı, hepatik enzim artışı, hematokrit azalması, ağırlık artışı, kan alkalik fosfatase artışı, idrarda bakteri tanımlaması, *Helicobacter pylori* tanıma testi pozitif, kanda glikoz seviyesi artışı, elektrokardiyogram QT uzaması, transaminaz artışı, kanda ürik asit artışı, hemogloblin azalması, ortalama hücre hacminin azalması, kırmızı hücre sayısının azalması, idrarda protein bulunması, kan basıncında yükselme, kan trigliserid düzeyinde artış, lökosit sayısının artması

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Bulantı, kontüzyon, eklem burkulması, yara, deri laserasyonu, duman inhalasyonu rahatsızlığı, menisküs lezyonu, tibia kırığı, kas burkulması, düşme, kazaen veya isteyerek doz aşımı, güneş yanığı, kaşınma, kaburga kırığı

Pazarlama sonrası gözetim sırasında advers etkiler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: *Clostridium difficile* kaynaklı ishal

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Proton pompası inhibitörlerinin agranülositoz ve pansitopeni ile ilişkili olabilecekleri raporlandı.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipomagnezemi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı semptomları henüz raporlanmamıştır. Bilinen özel detoksikanları bulunmamaktadır. Yüksek proteine bağlanma oranı (%98) nedeniyle, ilaprazol diyaliz edilemez. Bu nedenle, doz aşımı durumunda semptomatik tedavi ve genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri

ATC Kodu: A02BC

Etki mekanizması:

İlaprazol, süstitüe benzimidazol molekülleri sınıfına aittir. Diğer PPI'ler gibi, süstitüe edilmiş benzimidazol de, düşük gastrik pH değerinde bu enzimle kovalent sülfür bağları oluşturarak mide duvarında bulunan parietal hücrelerin hidrojen/potasyum adenozin trifosfataz ($H^+-K^+-ATPaz$) proton pompasını selektif ve geri dönüşümsüz bir biçimde inhibe eder. İlaprazol, parietal hücrelerde yoğundur. Bu hücrelerin asidik ortamında aktif hale gelir. H^+/K^+ATPaz ın sülfidril grubuyla tepkimeye girerek enzim aktivitesi inhibisyonuna neden olur. Bu durum H^+ (proton) üretiminde nihai prosesi bloke eder ve bu yolla gastrik asit sekresyonunu azaltır.

Mide asit salgısına etkisi:

10 mg ve 20 mg ilaprazol dozlarının oral yoldan kullanılmasının ardından başlangıç etkisi bir saat içinde ortaya çıkar. 10 mg ve 20 mg ilaprazolün oral yoldan 5 gün süreyle kullanılmasının ardından, intragastrik pH değerinin 4'ün üzerinde olması ortalama 17,6 ve 19,1 saat boyunca korunur ve 24 saat boyunca kaydedilen ortalama intragastrik pH değeri 4,62 ve 4,89 olmuştur. İlaprazol 10 mg dozlama sonrasında 0-4 saat, >4-9 saat, >9-12 saat, >12-16 saat, >16-24 saatlerde intragastrik pH seviyesi 4'ün üzerinde kalan hastaların oranı sırasıyla; %84.8, %83.7, %78.7, %91.7 ve %50.1 olmuştur. İlaprazol 20 mg için ilgili oranlar ise sırasıyla %85.6, %92.1, %87.8, %97.4 ve %57.2 olmuştur. EAA, plazma konsantrasyonları için vekil parametre olarak kullanılarak asit sekresyonunun inhibe edilmesi ile maruziyet

arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Akşam ve gece saatlerinde (>12 ile 16 saat arasında ve >16 ile 24 saat arasında), ilaprazol 10 mg ve 20 mg kullanılmasıyla intragastrik pH değerinin 4 seviyesini aştığı sürenin ortalama yüzdesi diğer PPI'lerinkinden daha yüksekti.

İlaprazol, antisekretuar aktivite bakımından şu anda mevcut olan PPI'lere kıyasla daha güçlü olabilir ve ilaprazolün daha uzun olan yarı-ömrü nedeniyle daha uzun bir etki süresine sahip olabilir.

Asit inhibisyonunun terapötik etkileri

Günde 10-20 mg ilaprazolün kullanılmasıyla semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlanır ve duodenal ülserli hastaların çoğu 2 hafta içinde iyileşirken, gastrik ülserli ve reflü özofajiti olan hastalar 4 hafta içinde iyileşirler.

Erozif özofajit, ilaprazol 20 mg ile yaklaşık %87'lik oranla 8 hafta sonra iyileşir.

Gastrik ülser, ilaprazol 10 mg ile yaklaşık %84'lük oranla 6 hafta sonra iyileşir.

Duodenal ülser, ilaprazol 10 mg ile yaklaşık %92'lik oranla 4 hafta sonra iyileşir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

NOLTEC, iki aktif enantiyomerin rasemik bir karışımı olarak ilaprazolün enterik kaplı (gastro-rezistan) tablet formülasyonudur. İlaprazol asit-labildir. İlaprazol, 20 mg dozun uygulanmasından yaklaşık 3-4 saat sonra ulaşılan pik plazma seviyeleriyle birlikte hızlı emilir. Yiyeceklerin, ilaprazolün intragastrik asidite üzerinde önemli ve anlamlı bir etkisi olmamasına karşın, ilaprazolün emilimini geciktirir. 10 mg ile 40 mg doz aralığında, ilaprazol için ortalama EAA ve Cmaks değerleri artan ilaprazol dozlarıyla birlikte artar. İlaprazol, tek bir dozla %35 oranında biyoyararlanım gösterir.

Dağılım:

Sağlıklı insanlarda kararlı durumda görünen dağılım hacmi yaklaşık 24,11 L'dir. İlaprazol plazma proteinlerine %98,9 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

İlaprazolün günlük uygulamasının ardından toplam ilaprazol t_{1-2z} süresinin harmonik ortalaması 5,1 ile 5,3 saat aralığında idi ve tüm dozlarda benzerdi; ayrıca toplam vücut klirensinin 4,6 ile 5,3 L/sa aralığında olduğu tahmin edilmektedir.

İlaprazol, oksidasyon, indirgeme ve plazma, idrar ve dışkıda bulunan çeşitli metabolitlere konjuge olarak kapsamlı ve yaygın bir şekilde metabolize edildi. İlaprazol, plazmada tespit edilen en önemli bileşen olmasına karşın, gözlemlenen en önemli metabolitler ilaprazol sülfid veya ilaprazol sülfondur. İlaprazol idrarda ve feçeste belirlenmedi. İdrar, çoğunlukla ilaprazol ve metabolitlerinin glukoronil veya sülfonil konjugatlarını içeren metabolitlerden oluşuyordu. Feçes, ağırlıklı olarak ilaprazol sülfidin konjugasyonu ve/veya oksidasyonu sonucunda ortaya çıkan metabolitlerden oluşuyordu.

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in-vitro* çalışmalar ilaprazolün CYP450'nin izoenzimleriyle (CYP2C19 ve CYP3A4) metabolize edildiğini gösterdi. Bu bulgulardaki *in-vivo* statüsü ilaprazol ile midazolam arasında herhangi bir etkileşim olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Tek bir 40 mg ^{14}C etiketli oral ilaprazol dozunun ardından, radyoaktif dozun %95'i ekskretada geri kazanılmıştır ve bu neredeyse idrar ile feçes arasında eşit dağılım göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

İlaprazol 10 mg'ın günde bir kere 7 gün boyunca kullanılmasının ardından, ortalama C_{ss} , maks. ve $EAA\tau$ değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde, vücut ağırlığı düzeltildikten sonra farmakokinetik parametrelerde cinsiyet açısından önemli ve anlamlı farklılıklar yoktu ve gastrik asit üzerindeki etkinin cinsiyete göre karşılaştırılması sonucunda önemli ve anlamlı herhangi bir fark gösterilmedi.

CYP2C19 Polimorfizmi

İlaprazol 10 mg'ın günde bir kez 7 gün boyunca kullanılmasının ardından, CYP2C19

genotipiyle ilaprazol konsantrasyon eğrisinden elde edilen ortalama C_{ss}, maks. ve EAA_τ değerleri ile CYP2C19 kapsamlı ve zayıf metabolizörler arasında önemli ve anlamlı bir fark yoktu. CYP2C19 genotipinde, gastrik asit sekresyonu üzerindeki etki bakımından önemli ve anlamlı herhangi bir fark gözlemlenmedi.

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonlarında azalma görülen hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Böbrekler, ilaprazol metabolitlerinin atılımından sorumlu olup, ana bileşenin atılımından sorumlu olmadığından dolayı, böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaprazol metabolizmasının değişmesi beklenmez.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyonlarında azalma görülen hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Proton pompası inhibitörü (PPI) sınıfına giren diğer moleküllerde olduğu gibi, ilaprazol de karaciğerden metabolize edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastaların dikkatle kullanmaları gerekir.

Yaşlılarda

İlaprazol çoğunlukla karaciğerde metabolize edilir. Yaşlılarda karaciğer fonksiyonu genellikle azalmıştır. Dikkatlice kullanılmalı ve advers reaksiyonlar görülmesi durumunda ilacın kesilmesi gerekmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan fertilité testi ve erken embriyojenez testi sonucunda, maternal NOAEL 320 mg/kg/gün olarak belirlendi ve 320 mg/kg/gün dozunun uygulandığı gruptaki fetüslerde iç organ malformasyonları ve osteodistrofi görüldü. Sıçan ve tavşanlarda embriyo-fetüs toksisitesi testi yapıldı. Sıçanlarda maternal toksisite ve fetüs toksisitesi gözlemlenmedi. Tavşanlarda, 80 mg/kg/gün ve 240 mg/kg/gün dozlarında embriyo ölümleri arttı ve hayatta kalan fetüs sayısı ve fetüs ağırlığı azaldı; 240 mg/kg/gün doz grubunda fetüslerde osifikasyonun geciktiği gözlemlendi. Sıçanlarla doğum öncesinde ve sonrasında yapılan gelişim testi ve maternal fonksiyon testi sonucunda, 200 mg/kg/gün doz grubunda bir annede (F0) ve bir sonraki kuşakta (F1) toksisite gözlemlendi. 1000 mg/kg/gün doz grubunda bir sonraki kuşakta corpus luteum sayısında, implantasyon sayısında ve bir batında doğan yavru sayısında azalma görüldü.

Bakterilerin kullanıldığı ters mutasyon testinde, CHL hücrelerine ilişkin kromozom aberasyonu testinde ve mutasyon testinde genotoksisite gözlemlendi. Genotoksisite fare mikronükleus testinde gösterilmedi.

Sıçanlarda 138 mg/kg/gün düzeyine varan bir oral ilaprazol dozuyla 104 hafta süreyle yapılan çalışma sonucunda, 43 mg/kg/gün dozunu aşan dozlarda midede benign veya malign nöroendokrin tümörü ve karaciğer tümörü gözlemlendi.

Bu bulguların klinik anlamlılığı ve ilgililiği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek Tablet

Prejelatinize nişasta

Mikrokristalin selüloz (Tip 101)

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Povidon K-90

Magnezyum hidroksit

Mikrokristalin selüloz (Tip 102)

Magnezyum stearat

Tablet Kaplama

Opadry Clear 03K19229

İçeriği; hidroksi propil metil selüloz, trisetin, talk

Acryl-EZE Acrylic 93F19255 Clear

İçeriği; metakrilik asit kopolimer tip c, talk, makragol, koloidal silika susuz, sodyum bikarbonat, sodyum lauril sülfat

Opadry II Orange 85G630015

İçeriği; polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, tartrazin, makragol, lesitin (soya), gün batımı sarısı, indigo karmin

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için şişe ağzı sıkıca kapatılmış bir vaziyette muhafaza edilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE şişe, Silika Jel, Çocuk Emniyetli Polipropilen Kapak

7, 28 ve 56 tabletten oluşan şişeler.

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 Yönetmeliği'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

IL-YANG Pharmaceutical Co., Ltd. lisansıyla

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi

No:4 34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/439

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ