

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rabeprazole Actavis, 10 mg gastroresistentsed tabletid

Rabeprazole Actavis, 20 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rabeprazole Actavis 10 mg gastroresistentne tablett sisaldab 10 mg rabeprasoolnaatriumi, mis vastab 9,42 mg rabeprasoolile.

Rabeprazole Actavis 20 mg gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg rabeprasoolnaatriumi, mis vastab 18,85 mg rabeprasoolile.

INN. *Rabeprazolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

10 mg: roosa, kaetud, ellipsikujuline, kaksikkumer tablett.

20 mg: kollane, kaetud, ellipsikujuline, kaksikkumer tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Kaksteistsõrmikuhaavand.
- Maohaavand.
- Eroosiivne või haavandiline gastroösofageaalne reflukshaigus (GERD).
- Gastroösofageaalse reflukshaiguse pikaajaline ravi.
- Keskmise raskusega kuni väga raske gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi.
- Zollingeri-Ellisoni sündroom.
- *Helicobacter pylori* eradikatsioon koos sobivate antibiootikumidega peptilise haavandiga patsientidel (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud/eakad

Kaksteistsõrmikuhaavand ja maohaavand

Soovitav suukaudne annus aktiivse kuluga mõlema (kaksteistsõrmiku ja mao) haavandtõve jaoks on 20 mg võetuna üks kord ööpäevas hommikuti.

Enamus kaksteistsõrmikuhaavandiga patsiente paraneb 4 nädalaga. Siiski, mõned patsiendid võivad paranemiseks vajada veel täiendavat 4-nädalast ravi. Enamus maohaavandiga patsiente paraneb 6

nädalaga. Siiski, mõned patsiendid võivad samuti paranemiseks vajada veel täiendavat 6-nädalast ravi.

Erosiivne või haavandiline sümptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus (GERD)

Soovitav suukaudne annus selle seisundi raviks on 20 mg võetuna üks kord ööpäevas 4...8 nädala jooksul.

Gastroösofageaalse reflukshaiguse pikaajaline säilitusravi

Pikaajaliseks raviks soovitav säilitusannus on 10 mg või 20 mg üks kord ööpäevas, sõltuvalt patsiendi ravivastusest.

Keskmise raskusega kuni väga raske gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi

10 mg üks kord ööpäevas ilma ösofagiidita patsientidele. Kui neljanädalase ravi järgselt sümptomid ei leevendu, tuleb patsiendile teha lisauuringud. Kui sümptomid on leevenenud, võib edaspidi kasutada sümptomite kontrollimiseks ravimi võtmist vastavalt vajadusele – vajadusel 10 mg üks kord ööpäevas.

Zollingeri-Ellisoni sündroom

Soovitav algannus täiskasvanutele on 60 mg üks kord ööpäevas. Annust võib tiitrida ülespoole kuni 120 mg ööpäevas, vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele. Ühekorraga võib sisse võtta kuni 100 mg-se ööpäevaannuse. 120 mg annus tuleb jagada osaannusteks, 60 mg kaks korda ööpäevas. Ravi tuleb jätkata nii kaua, kuni see on kliiniliselt vajalik.

Helicobacter pylori (H. pylori) eradikatsioonravi

H. pylori infektsiooniga patsientidel tuleb rakendada eradikatsioonravi. Soovitatakse järgmisi 7-päevaseid kombineeritud raviskeeme:

Rabeprazole Actavis 20 mg kaks korda ööpäevas + klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas ja amoksitsilliin 1 g kaks korda ööpäevas.

Neeru- ja maksafunktsiooni häired

Neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Vt lõik 4.4 „Rabeprasoolnaatriumi kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel“.

Lapsed

Rabeprazole Actavis't ei soovitata kasutada lastel, sest puuduvad ravimi kasutamise kogemused selles patsientide rühmas.

Manustamisviis

Näidustuse korral, mis vajab üks kord ööpäevas manustamist, tuleb Rabeprazole Actavis tabletid võtta hommikul, enne sööki; kuigi kellaeg ega toit tõenäoliselt ei mõjuta selle toimet, kergendab see ravirežiimist kinnipidamist.

Patsientidele tuleb öelda, et tablette ei tohi närida ega purustada, vaid tuleb neelata alla tervelt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rabeprasoolnaatrium on vastunäidustatud raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline ravivastus rabeprasoolnaatriumile ei välista pahaloomulise mao- või söögitorukasvaja võimalust, seetõttu tuleb haiguse võimalik pahaloomulisus välistada enne ravi alustamist rabeprasoolnaatriumiga.

Pikaajalisel ravil olevaid (eriti need, keda on ravitud kauem kui üks aasta) patsiente tuleb hoida regulaarse meditsiinilise jälgimise all.

Ei saa välistada ristuva ülitundlikkusreaktsiooni tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite (PPI-id) või asendatud bensimidiasoolidega.

Patsientidele tuleb öelda, et tablette ei tohi närida ega purustada, vaid tuleb neelata alla tervelt.

Lapsed

Rabeprazole Actavis't ei soovitata kasutada lastel, sest puuduvad ravimi kasutamise kogemused selles patsientide rühmas.

Turuletulekujärgselt on teatatud vere düskraasiast (trombotsütopeenia ja neutropeenia). Enamusel juhtudest, kus muud etioloogiat ei olnud võimalik tuvastada, olid juhud komplitseerumata ja lahenesid rabeprasool-ravi ärajätmisel.

Kliinilistes uuringutes on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse muutusi ning seda on teatatud ka turuletulekujärgselt. Enamusel juhtudest, kus muud etioloogiat ei olnud võimalik tuvastada, olid juhud komplitseerumata ja lahenesid rabeprasool-ravi ärajätmisel.

Kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsioonihäirega patsientidel läbiviidud uuringus olulisi ravimiga seotud ohutusprobleeme, võrreldes normaalse soo ja vanusega kontrollgrupiga, ei täheldatud. Kuigi kliinilised andmed rabeprasoolnaatriumi kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientide ravis puuduvad, peab ravimit määrav arst rakendama ettevaatusabinõusid rabeprasoolnaatriumi esmakordsel määramisel sellistele patsientidele.

Rabeprasoolnaatriumi koosmanustamine atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ravi PPI-dega, sh rabeprasoolnaatriumiga, võib suurendada riski seedetrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja *Clostridium difficile* (vt lõik 5.1).

Luumurrud

PPI-d, eriti kasutatuna suurtes annustes ja pika aja vältel (>1 aasta), võivad mõõdukal määral suurendada puusa-, randme- ja selgroomurdude riski, eriti eakatel või teiste teadaolevate riskifaktorite olemasolul. Jälgimisuuringute kohaselt võivad PPI-d üldist murdude riski suurendada 10...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud ka teistest riskifaktoritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peaksid saama kliinilistest juhistest lähtuvat ravi ning manustama adekvaatsetes kogustes D-vitamiini ning kaltsiumi.

Hüpomagneeseemia

Raskest hüpomagneeseemiast on teatatud patsientidel, keda on ravitud PPI-dega nagu rabeprasoolnaatrium, vähemalt kolme kuu vältel, ja enamikel juhtudel aasta vältel. Võivad ilmned hüpomagneeseemia tõsiselt avalduvad sümptomid, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata märkamatult ning jääda märkamata. Enamikel patsientidel möödusid hüpomagneeseemia nähud pärast magneesiumi asendamist ja PPI-ravi lõpetamist.

Pikaajalisel ravil olevatel patsientidel või patsientidel, kes võtavad PPI-d koos digoksiini või teiste ravimitega, mis võivad tekitada hüpomagneeseemiat (nt diureetikumid), tuleb kaaluda magneesiumisisalduse mõõtmist enne PPI-ravi alustamist ja ka periooditi ravi vältel.

Rabeprasooli ja metotreksaadi samaaegne kasutamine

Kirjanduse andmetel võib PPI-de ja metotreksaadi (eriti suure annuse kasutamisel; vt metotreksaadi ravimi omaduste kokkuvõtte) samaaegsel manustamisel suurened ja pikeneda metotreksaadi ja/või selle metaboliidi sisaldus seerumis, mis võib põhjustada metotreksaadi toksilisust. Suurtes annustes metotreksaadi kasutamisel tuleb mõnedel patsientidel kaaluda PPI-de manustamise ajutist katkestamist.

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Rabeprasoolnaatrium, nagu kõik hapet blokeerivad ravimid, võib vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada patsientidel, kelle organismis on B₁₂-vitamiini varud vähenenud või kellel on riskifaktorid B₁₂-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

PPI-sid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Rabeprazole Actavis'e kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi PPI-dega võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste PPI-de kasutamisel.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Rabeprazole Actavis'ega lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast PPI-dega ravi lõpetamist.

Abiaine(d)

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi gastroresistentsetes tablettides, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rabeprasoolnaatrium tekitab väljendunud ja pikaajalise maohappe sekretsiooni inhibeerimise. Koostoime võib ilmneda toimeainetega, mille imendumine on sõltuv pH tasemest. Rabeprasoolnaatriumi manustamine koos ketokonasooli või itrakonasooliga võib põhjustada seenevastase ravimi plasmasisalduse olulist vähenemist. Kui ketokonasooli või itrakonasooli võetakse samaaegselt koos rabeprasoolnaatriumiga võib olla vajalik teatud patsiente eraldi jälgida, et otsustada, kas annuse kohandamine on vajalik.

Kliinilistes uuringutes, kus kasutati antatsiide samaaegselt rabeprasoolnaatriumiga ja spetsiifilises ravim-ravim koostoime uuringus, ei täheldatud koostoimeid vedelate antatsiididega.

300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri manustamine koos omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) või 400 mg atasanaviiri manustamine koos lansoprasooliga (60 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele andis tulemuseks atasanaviiri ekspositsiooni olulise vähenemise. Atasanaviiri imendumine on pH-sõltuv. Kuigi seda ei ole uuritud, võib sarnaseid tulemusi eeldada ka teiste PPI-de puhul. Seega ei tohi PPI'id, sh rabeprasool, manustada koos atasanaviiriga (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Haigusjuhtude kirjeldused, avaldatud populatsiooni farmakokineetilised uuringud ja retrospektiivsed analüüsid näitavad, et PPI-de ja metotreksaadi (eriti suure annuse kasutamisel; vt metotreksaadi ravimi omaduste kokkuvõtte) samaaegsel manustamisel võib suurened ja pikeneda metotreksaadi

ja/või selle metaboliidi hüdroksümetotreksaadi sisaldus seerumis. Kuid metotreksaadi ja PPI-dega ei ole nõuetekohaseid koostoimete uuringuid läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rabeprasooli ohutuse kohta rasedusele puuduvad andmed. Rottidel ja küülikutel läbi viidud reproduktiivsusuuringud ei näidanud rabeprasoolnaatriumist põhjustatud fertiilsushäireid või lootekahjustust, kuigi rottidel ilmneb nõrk fetoplotsentaarne ülekanne. Rabeprazole Actavis on raseduse ajal vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas rabeprasoolnaatrium eritub inimese rinnapiima. Uuringuid imetavatel naistel ei ole läbi viidud. Rabeprasoolnaatrium eritub aga roti rinnanäärmete sekreediga. Seega ei tohi Rabeprazole Actavis't imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele ja kõrvaltoimete profiilile, on ebatõenäoline, et rabeprasoolnaatrium võib põhjustada häireid autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimes. Siiski, kui tähelepanuvõime on häiritud unisusest, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks rabeprasooli kontrollitud kliiniliste uuringute käigus olid peavalu, kõhulahtisus, kõhuvalu, asteenia, puhitus, nahalööve ja suukuivus. Kliiniliste uuringute käigus kogetud kõrvaltoimetest olid enamus raskusastme poolest kerge või keskmise raskusega ja loomult mööduvad.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid on teatatud kliiniliste uuringute käigus ja ravimi turuletulekujärgselt.

Sagedused on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon				
Vere ja lümfisüsteemi häired			Neutropeenia Leukpeenia Trombotsütopeenia Leukotsütoos		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^{1,2}		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Anoreksia		Hüponatreemia Hüpo- magneseemia ⁴

Psühhiaatrilised häired	Unetus	Närvilisus	Depressioon		Segasus
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus	Unisus			
Silma kahjustused			Nägemishäired		
Vaskulaarsed häired					Perifeerne ödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha Neelupõletik Nohu	Bronhiit Sinusiit			
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus Kõhuvalu Kõhukinnisus Puhitus Maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	Düspepsia Suukuivus Rõhitsemine	Gastriit Stomatiit Maitsetundlikkuse häired		Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired			Hepatiit Kollatõbi Hepaatiline entsefalopaatia ³		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Erütem ²	Pruuritus Higistamine Bulloossed reaktsioonid ²	Multiformne erütem, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)	Naha subakuutne erütematoosne luupus ⁴
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Mitte-spetsiifiline valu Seljavalu	Müalgia Krambid jalgades Artralgia Puusa-, randme- või selgroomurd ⁴			
Neerude ja kuseteede häired		Kuseteede infektsioon	Interstitsiaalne nefriit		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia Gripi-laadne haigus	Valu rinnus Külma- värinad Pürektsia			
Uuringud		Maksa-	Kehakaalu		

		ensüümide aktiivsuse tõus ³	suurenemine		
--	--	--	-------------	--	--

¹ Sh näopiirkonna turse, madal vererõhk ja düspnoe.

² Erüteem, bulloossed reaktsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid on tavaliselt pärast ravi katkestamist taandunud.

³ Kaasuva maksatsirroosiga patsientidelt on harva saadud teateid hepaatilisest entsefalopaatiast. Raske maksafunktsiooni häirega patsientide ravis on arstil soovitatav rakendada ettevaatust, kui rabeprasoolnaatriumit sellistele patsientidele esmakordselt määratakse (vt lõik 4.4).

⁴ Vaata „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ (lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Praegused kogemused tahtlike või juhuslike üleannustamistega on piiratud. Maksimaalne ekspoosioon ei ole ületanud 60 mg kaks korda ööpäevas või 160 mg üks kord ööpäevas. Toimed on tavaliselt minimaalsed, esindatud teadaolevate kõrvaltoimete profiilis ja mööduvad ilma edasise meditsiinilise sekkumiseta. Spetsiifiline vastumürk puudub. Rabeprasoolnaatrium seondub ulatuslikult verevalkudega ja ei ole seetõttu dialüüsitav. Igasuguse üleannustamise puhul peab ravi olema sümptomaatiline ja rakendama peab üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Seedetrakt ja ainevahetus, peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid.

ATC-kood: A02BC04

Toimemehhanism

Rabeprasoolnaatrium kuulub antisekretoorsete ainete – asendatud bensimidasoolid – rühma, mis ei oma antikolinergilist ega H₂ histamiini blokeerivat toimet, kuid pärsib maohappe sekretsiooni inhibeerides spetsiifiliselt ensüümi H⁺/K⁺-ATPaas (hape või prootonpump). Toime on annusest sõltuv ja mõjutab nii basaalselt kui stimuleerivat happesekretsiooni sõltumata stiimulist. Loomkatsed näitavad, et pärast manustamist kaob rabeprasoolnaatrium kiiresti nii plasmast kui mao limaskestast. Olles nõrk alus imendub rabeprasool kiiresti iga annuse korral ning kontsentreerub parietaalrakkude happelises keskkonnas. Rabeprasool muutub seal läbi protonatsiooni aktiivseks sulfenamiidvormiks ning reageerib seejärel prootonpumbas olevate tsüsteiinidega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Antisekretoorne toime

Pärast 20 mg rabeprasoolnaatriumi suukaudset manustamist algab antisekretoorne toime ühe tunni jooksul, maksimaalne toime saabub 2...4 tunniga. Basaalse ja toidust stimuleeritud happesekretsiooni inhibeerimine 23 tundi pärast rabeprasooli esimest annust on vastavalt 69% ja 82% ning inhibeeriv toime kestab kuni 48 tundi. Rabeprasoolnaatriumi poolt tekitatud happe sekretsiooni inhibeerimine suureneb vähesel määral korduvate üks kord ööpäevas manustamistega, saavutades

tasakaalukontsentratsiooni kolme päeva pärast. Ravimi ärajätmisel taastub normaalne sekretoorne aktiivsus 2...3 päevaga.

Mao happelisuse vähenemine mis tahel põhjusel, sh PPI-d nagu rabeprasool, suurendab seedetrakti normaalsesse mikrofloorasse kuuluvate bakterite arvu. Ravi PPI-dega võib suurendada riski seedetrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja *Clostridium difficile*.

Toime seerumi gastrinile

Kliinilistes uuringutes on patsiente ravitud 10 või 20 mg rabeprasoolnaatriumiga üks kord ööpäevas, kestvusega kuni 43 kuud. Seerumi gastriini sisaldus suurenes esimese 2...8 nädala jooksul, mis näitas happesekretsiooni inhibeerivat toimet ning püsis ravi jätkudes stabiilsena. Gastrini väärtused langevad ravieelsele tasemele tavaliselt 1...2 nädalat pärast ravi lõppu.

Inimese maobiopsia proovides, mis on võetud maoõõnest ja maopõhimikust enam kui 500-lt rabeprasooli saanud patsientidelt ja võrdlusravimi grupi patsientidelt 8 nädala jooksul, ei tuvastatud endokriinrakkude (ECL) histoloogilisi muutusi, muutust gastriidi raskusastmes, atroofilise gastriidi esinemises, soolestiku metaplaasias või *H. pylori* levikus.

Enam kui 250-l patsiendil, kes jätkas ravi veel 36 kuu jooksul, ei täheldatud leitudes olulisi muutusi võrreldes algsega.

Teised toimed

Rabeprasoolnaatriumi süsteemseid toimeid kesknärvisüsteemis, südameveresoones ja hingamisteedes ei ole praeguseks leitud. Rabeprasoolnaatrium, suukaudselt manustatuna 2 nädala jooksul annuses 20 mg, ei oma toimet kilpnäärme funktsioonile, süsivesikute ainevahetusele ega paratüreoidhormooni, kortisooli, östrogeenide, testosterooni, prolaktiini, koletsüstokiniini, sekretiini, glükagooni, folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH), reniini, aldosterooni ega somatotroopse hormooni tsirkulatsioonile.

Uuringud tervete vabatahtlikega on näidanud, et rabeprasoolnaatrium ei oma kliiniliselt olulist koostoimet amoksitsilliiniga. Rabeprasool ei mõjuta negatiivselt amoksitsilliini ega klaritromütsiini plasmakontsentratsiooni, kui neid koos manustada seedetrakti ülaosa *H. pylori* infektsiooni eradikatsiooniks.

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid.

Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et PPI-de manustamine tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada rabeprasoolnaatriumiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühmas kohta gastroösofageaalse reflukshaiguse ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rabeprasoolnaatriumiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Zollingeri-Ellisoni sündroomi, kaksteistsõrmikuhaavandi ja maohaavandi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rabeprazole Actavis on rabeprasoolnaatriumi maohappekindla kattega (gastroresistentne) ravimvorm – tablett. Seda on vaja seepärast, et rabeprasool on happetundlik. Rabeprasooli imendumine algab seetõttu alles tableti maost lahkudes. Imendumine on kiire, rabeprasooli kontsentratsiooni maksimum plasmas tekib ligikaudu 3,5 tundi pärast 20 mg annuse manustamist. Annusevahemikus 10...40 mg on rabeprasooli kontsentratsiooni maksimum plasmas (C_{max}) ja AUC lineaarne. 20 mg suukaudse annuse absoluutne biosaadavus (võrreldes intravenoosse manustamisega) on ulatusliku presüsteemse metabolismi tõttu ligikaudu 52%. Lisaks ei suurenda korduv manustamine biosaadavust. Tervetel isikutel on plasma poolväärtusaeg ligikaudu 1 tund (varieerub vahemikus 0,7...1,5 tundi) ning totaalne kliirens on hinnanguliselt 283 ± 98 ml/min. Kliiniliselt olulist koostoimet söögiga ei ole. Ei toit ega manustamise aeg päeva jooksul ei mõjuta rabeprasoolnaatriumi imendumist.

Jaotumine

Rabeprasool seondub ligikaudu 97% ulatuses inimese plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Rabeprasoolnaatrium, sarnaselt teiste samasse klaasi kuuluvate ravimitega PPI-dega - metaboliseerub tsütokroom P450 (CYP450) vahendusel esmase maksapassaaži kaudu. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et rabeprasoolnaatrium metaboliseerub tsütokroom CYP450 isoensüümide (CYP2C19 ja CYP3A4) vahendusel. Nendes uuringutes rabeprasool eeldatava plasmakontsentratsiooni juures ei indutseerinud ega inhibeerinud CYP3A4; ja kuigi *in vitro* uuringud ei pruugi alati ennustada *in vivo* staatust, viitavad need leiud sellele, et rabeprasooli ja tsüklosporiini vahelist koostoimet ei ole oodata. Inimesel on peamisteks plasma metaboliitideks tioeeter (M1) ja karboksüülhape (M6) koos sulfooniga (M2), desmetüültioeeter (M4) ja merkaptuurhappe konjugaat (M5) on vähemtähtsad metaboliidid, mida on leitud väiksemates kontsentratsioonides. Ainult desmetüül-metaboliidil (M3) on vähene antisekretoorne aktiivsus, kuid seda ei leidu plasmas.

Eritumine

Pärast ühekordset 20 mg rabeprasoolnaatriumi¹⁴C radioaktiivselt märgistatud suukaudse annuse manustamist ei täheldatud uriinis ravimi eritumist muutumatul kujul. Ligikaudu 90% annusest eritus uriiniga kahe peamise metaboliidina: merkaptuurhappe konjugaadi (M5) ja karboksüülhappena (M6), lisaks kaks teadmata metaboliiti. Ülejäänud osa annusest eritus roojaga.

Sugu

Kohandatuna kehamassi ja pikkuse järgi ei ole rabeprasooli ühekordse 20 mg annuse manustamise järgselt farmakokineetika parameetrites soolisi erinevusi täheldatud.

Neerukahjustus

Stabiilse, lõppstaadiumis, püsidualüüsi vajava neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens ≤ 5 ml/min/1,73 m²) patsientidel oli rabeprasooli käitumine organismis sarnane tervete vabatahtlike omale. AUC ja C_{max} olid nendel patsientidel ligikaudu 35% madalamad kui vastavad parameetrid tervetel vabatahtlikel. Tervetel vabatahtlikel oli rabeprasooli keskmine poolväärtusaeg 0,82 tundi, dialüüsipatsientidel dialüüsi ajal 0,95 tundi ja dialüüsi järgselt 3,6 tundi. Püsidualüüsi vajavatel neeruhaigusega patsientidel on ravimi kliirens ligikaudu kaks korda kõrgem tervete vabatahtlike omast.

Maksakahjustus

Pärast rabeprasooli ühekordset 20 mg annust kroonilise kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel oli AUC võrreldes tervete vabatahtlikega kahekordistunud ning poolväärtusaeg 2...3 korda pikenenud. Kuid pärast 7-päevast 20 mg rabeprasooli manustamist üks

kord ööpäevas oli AUC suurenenud ainult 1,5 korda ja C_{max} ainult 1,2 korda. Maksafunktsiooni häirega patsientidel on rabeprasooli poolväärtusaeg 12,3 tundi võrreldes 2,1 tunniga tervetel vabatahtlikel. Farmakodünaamiline vastus (mao pH kontroll) oli mõlemas ravigrupis kliiniliselt võrdne.

Eakad

Eakatel on rabeprasooli eritumine mõnevõrra aeglasem. Pärast 7-päevast 20 mg rabeprasoolnaatrumi manustamist üks kord ööpäevas oli AUC võrreldes noorte tervete vabatahtlikega peaaegu kahekordistunud, C_{max} suurenenud 60 % võrra ja $t_{1/2}$ suurenenud ligikaudu 30%. Kuid rabeprasooli kuhjumist ei täheldatud.

CYP2C19 polümorfism

Pärast 7-päevast 20 mg rabeprasooli manustamist üks kord ööpäevas, oli CYP2C19 aeglaselt metaboliseerijatel AUC ja $t_{1/2}$ ligikaudu 1,9 ja 1,6 korda kõrgem vastavatest parameetritest kiiretel metaboliseerijatel, kusjuures C_{max} oli ainult 40% kõrgem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilisi toimed täheldati ainult ekspositsiooni korral, mis ületasid märkimisväärselt inimesel kasutatava maksimaalse ekspositsiooni, mistõttu võib loomkatsete andmetel järeldada, et ravim peaks inimesele olema ohutu.

Mutageensuse uuringute tulemused on olnud vasturääkivad. Hiire lümfoomrakuliini testid olid positiivsed, kuid *in vivo* mikronukleaarsed ja *in vivo* ning *in vitro* DNA korrastamise testid olid negatiivsed. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud spetsiifilist ohtu inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Povidoon

Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos

Kerge magneesiumoksiid

Mannitool (E421)

Magneesiumstearaat

Tableti katte alus

Etüültselluloos

Kerge magneesiumoksiid

Tableti happekindel kate

Metakrüülhappeetüülakrülaadi kopolümeer

Polüsorbaat 80

Naatriumlaaurüülsulfaat

Propüleenglükool

Punane raudoksiid (E172) (ainult 10 mg tabletis)

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Tabletipurk

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (Al-OPA-PVC/Al).

Tabletipurk (HDPE) plastikust sulguriga (LDPE) ja niiskust imava ainega.

Tabletipurk (HDPE) plastikust keeratava korgiga (PP), millesse on integreeritud niiskust imav aine.

Pakendi suurused:

Blisterpakendis on 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 või 120 tabletti.

Tabletipurgis on 30, 100 või 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Rabeprazole Actavis 10 mg: 695910

Rabeprazole Actavis 20 mg: 695810

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.04.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2022