

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.
- Erosiivne 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/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 Rabeprazole Actavis 20 mg või 10 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 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.

Erirühmad

Neeru- ja maksafunktsiooni häired

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

Lapsed

Rabeprazole Actavis’t ei ole soovitav lastel kasutada ohutus- ja efektiivsusandmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

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

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus.
- Imetamine.

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 Rabeprazole Actavis’ega.

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 või asendatud bensimidiasoolidega.

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

Lapsed

Rabeprazole Actavis't ei ole soovitatav lastel kasutada ohutus- ja efektiivsusandmete puudumise tõttu.

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 rabeprasooli kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientide ravis puuduvad, peab ravimit määrav arst rakendama ettevaatusabinõusid Rabeprazole Actavis'e esmakordsel määramisel sellistele patsientidele.

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

Ravi prootonpumba inhibiitoritega, sh rabeprasool, võib suurendada riski seedetrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja *Clostridium difficile* (vt lõik 5.1).

Hüpomagneseemia

Raskest hüpomagneseemiast on teatatud patsientidel, keda on ravitud PPI-dega, nagu rabeprasool, vähemalt kolme kuu vältel, ja enamikel juhtudel aasta vältel. Võivad ilmneda hüpomagneseemia tõsiselt avalduvad sümptomid, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata märkamata ning jääda märkamata. Enamikel patsientidel möödusid hüpomagneseemia 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 hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), tuleks kaaluda magneesiumitaseme mõõtmist enne PPI-ravi alustamist ja ka periooditi ravi vältel.

Prootonpumba inhibiitorid, 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 prootonpumba inhibiitorid 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.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid 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 prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite 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 prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

Abiaine(d)

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rabeprasoolnaatrium tekitab väljendunud ja pikaajalise maohappe sekretsiooni inhibeerimise. Koostoime võib ilmned a 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 rabeprasooliga võib olla vajalik teatud patsiente eraldi jälgida, et otsustada, kas annuse kohandamine on vajalik.

Kliinilistes uuringutes, kus kasutati antatsiide samaaegselt rabeprasooliga 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 prootonpumba inhibiitorite puhul. Seega ei tohi PPI`id, sh rabeprasool, manustada koos atasanaviiriga (vt lõik 4.4).

4.6 Fertilsus, 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 fetoplatsentaarne 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 Rabeprazole Actavis võiks põhjustada häireid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimes. Siiski, kui tähelepanuvõime on häiritud unisusest, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

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.

Järgmisi kõrvaltoimeid on teatatud kliiniliste uuringute käigus ja ravimi turuletulekujärgselt.

Sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); 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		Lööve	Pruuritus	Multiformne	Naha

nahaaluskoe kahjustused		Erüteem ²	Higistamine Bulloossed reaktsioonid ²	erüteem, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)	subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Mitte-spetsiifiline valu Seljavalu	Müalgia Krambid jalgades Artralgia Puusa-, randme- või selgroomurd (vt lõik 4.4)			
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 Püreksia			
Uuringud		Maksa-ensüümide aktiivsuse tõus ³	Kehakaalu suurenemine		

¹ Sh näopiirkonna turse, madal vererõhk ja düspnoe.

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

³ Kaasuva maksatsirroosiga patsientidel on harva saadud teateid hepaatilisest entsefalopaatiast. Raske maksafunktsiooni häirega patsientide ravis on arstil soovitatav rakendada ettevaatust, kui Rabeprazole Actavis't 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 kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Prægused 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: peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid
ATC-kood: A02BC04

Toimemehhanism

Rabeprasoolnaatrium kuulub antisekretoorsete ainete – asendatud bensimidiasoolid – rühma, mis ei oma antikolinergilist ega H_2 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 inhibeerumine 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 manustamisega, saavutades tasakaalukontsentratsiooni kolme päeva pärast. Ravimi ärajätmisel taastub normaalne sekretoorne aktiivsus 2...3 päevaga.

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

Toime seerumi gastriinile: 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. Gastriini väärtused langevad ravieelsele tasemele tavaliselt 1...2 nädalat pärast ravi lõppu.

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

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

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 leitud olulisi muutusi võrreldes algsega.

Teised toimed: Rabeprasoolnaatriumi süsteemseid toimeid kesknärvisüsteemis, südameveresoonkonnas ja hingamisteedes ei ole praeguseks leitud. Rabeprasoolnaatrium, suukaudselt

manustatuna 2 nädala jooksul annuses 20 mg, ei oma toimet kilpnäärmefunktsioonile, süsivesikute ainevahetusele ega paratüreoidhormooni, kortisooli, östrogenide, testosterooni, prolaktiini, koletsüstokiniini, sekretiini, glükagooni, folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH), reniini, aldosterooni ega somatrotroopse 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.

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 ja eritumine

Rabeprasoolnaatrium, sarnaselt teiste samasse klaasi kuuluvate ravimitega – prootonpumba inhibiitoritega (PPI) - 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.

Pärast ühekordset 20 mg rabeprasoolnaatriumi ^{14}C 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.

Neerufunktsiooni häired

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, dialüüspatsientidel 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.

Maksafunktsiooni häired

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* mikronuklearsed 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 hüdroksüpropüülselluloos

Kerge magneesiumoksiid

Mannitool (E421)

Magneesiumstearaat

Tableti katte alus

Etüülselluloos

Kerge magneesiumoksiid

Tableti happekindel kate

Metakrüülhappeetüülakrülaadi kopolümeer

Talk

Polüsorbaat 80

Naatriumlaurüülsulfaat

Propüleenglükool
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172) (ainult 10 mg tabletis)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

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

mai 2020