

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zulbex, 10 mg gastroresistentsed tabletid  
Zulbex, 20 mg gastroresistentsed tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zulbex, 10 mg gastroresistentsed tabletid  
Üks gastroresistentne tablett sisaldab 10 mg rabeprasoolnaatriumi, mis vastab 9,42 mg rabeprasoolile.  
Zulbex, 20 mg gastroresistentsed tabletid  
Üks 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 gastroresistentsed tabletid on oranžikasroosad, kaksikkumerad, ümmargused ja kaldservadega, tableti läbimõõt on ligikaudu 5,7 mm.  
20 mg gastroresistentsed tabletid on kergelt pruunikaskollased, kaksikkumerad ja ümmargused, tableti läbimõõt on ligikaudu 7,2 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Kaksteistsõrmikuhaavand.
- Maohaavand.
- Erosiivne või haavandiline sümptomaatiline 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 ja eakad:

*Kaksteistsõrmikuhaavand ja maohaavand:*

Soovitav suukaudne annus aktiivse kuluga kaksteistsõrmikuhaavandi kui ka maohaavandi puhul on 20 mg üks kord ööpäevas hommikuti.

Enamik kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidest paraneb nelja nädalaga. Samas võivad mõned patsiendid paranemise saavutamiseks vajada täiendavat neljanädalast ravi. Enamik maohaavandiga patsientidest paraneb kuue nädalaga. Samas võivad mõned patsiendid jällegi paranemise saavutamiseks vajada täiendavat kuuenädalast ravi.

*Erosiivne või haavandiline gastroösofageaalne reflukshaigus (GERD):*

Soovitav suukaudne annus on 20 mg, mis manustatakse üks kord ööpäevas 4...8 nädala jooksul.

*Gastroösofageaalse reflukshaiguse pikaajaline säilitusravi (GERD'i säilitusravi):*

Pikaajaliseks raviks võib kasutada Zulbex'i säilitusannust 20 mg või 10 mg üks kord ööpäevas patsiendi ravivastuse alusel.

*Keskmise raskusega kuni väga raske gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi:*

10 mg üks kord ööpäevas ilma ösofagiidita patsientidele. Kui nelja nädalaga sümptomite üle kontrolli ei saavutata, tuleb patsienti veel uurida. Kui sümptomid on taandunud, võib järgnevate sümptomite kontrolli all hoidmiseks manustada vajaduse korral 10 mg ravimit üks kord ööpäevas.

*Zollingeri-Ellisoni sündroom:*

Täiskasvanutele on soovitatav algannus 60 mg üks kord ööpäevas. Annust võib suurendada kuni 120 mg-ni ööpäevas patsiendi individuaalsete vajaduste alusel. Ühekordseid annuseid võib manustada kuni 100 mg ööpäevas. 120 mg annus tuleb manustada eraldi annusteks jaotatuna, 60 mg kaks korda ööpäevas. Ravi peab kestma nii kaua kui kliiniliselt vajalik.

*H. pylori eradikatsioon:*

*H. pylori* infektsiooniga patsiendid peavad saama eradikatsioonravi. Järgnevat kombinatsioonravi on soovitatav kasutada 7 päeva jooksul.

Zulbex 20 mg kaks korda ööpäevas + klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas ja amoksisilliin 1 g kaks korda ööpäevas.

Neeru- ja maksakahjustus:

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Vt lõik 4.4 „Zulbex'i kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel“.

Lapsed:

Zulbex'it ei soovitata kasutada lastel, sest puuduvad ravimi kasutamise kogemused selles patsientide rühmas.

Manustamisviis

Näidustuste korral, mille puhul on Zulbex'it vaja manustada üks kord ööpäevas, tuleb tablette võtta hommikuti enne söömist; kuigi kellaaeg ja toit tõenäoliselt ei mõjuta rabeprasoolnaatriumi toimet, tagab see ravirežiimi kinnipidamise.

Patsientidele tuleb öelda, et Zulbex'i tablette ei tohi närida ega purustada, vaid tervena alla neelata.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus ja imetamine.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Sümptomaatiline reaktsioon rabeprasoolnaatriumile ei välista mao või söögitoru pahaloolumulise

kasvaja olemasolu ja seetõttu tuleb pahaloomulise kasvaja võimalus välistada enne ravi alustamist Zulbex'iga.

Pikaajalist ravi saavaid patsiente (eelkõige neid, keda ravitakse kauem kui üks aasta) tuleb regulaarselt jälgida.

Välistada ei saa ristuvat ülitundlikkusreaktsiooni asendatud bensimidiasoolidega.

Patsientidele tuleb öelda, et Zulbex'i tablette ei tohi närida ega purustada, vaid tuleb tervena alla neelata.

### Lapsed

Zulbex'it ei soovitata kasutada lastel, sest puuduvad ravimi kasutamise kogemused selles patsientide rühmas.

Turuletulekujärgselt on täheldatud vere düskraasiat (trombotsütopeenia ja neutropeenia). Kui haiguse alternatiivset tekkepõhjust ei leitud, kulges enamik juhtudest tüsistusteta ja taandusid rabeprasooli kasutamise lõpetamisel.

Maksaensüümide sisalduse häireid on täheldatud nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt. Kui haiguse alternatiivset tekkepõhjust ei leitud, kulges enamik juhtudest tüsistusteta ja taandusid rabeprasooli kasutamise lõpetamisel.

Uuringus, mille käigus võrreldi kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsiente vanuse ja soo alusel kõrvutatud normaalsete patsientidega, ei leitud mingeid tõendeid märkimisväärsetest ravimiga seotud ohutusprobleemidest. Et puuduvad kliinilised andmed rabeprasooli kasutamise kohta raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, peab arst olema ettevaatlik Zulbex'i esmakordsel määramisel sellistele patsientidele.

Zulbex'it ei soovitata manustada koos atasanaviiriga (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).

Patsientidel, keda ravitakse vähemalt kolm kuud ja enamikul juhtudel aasta PPI-dega, nagu rabeprasool, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad esineda tõsised hüpomagneseemia ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, mis võivad alata hiilivalt ja tähelepanuta jääda. Pärast magneesiumi asendamist ja PPI ravi lõpetamist hüpomagneseemia nähud enamikul patsientidel paranesid.

Patsientidel, kellel on pikaajaline ravi või kes võtavad PPI-sid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nagu diureetikumid), peaksid tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist enne PPI ravi alustamist ja aeg-ajalt ravi kestel.

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pikema perioodi jooksul (>1 aasta) võib kergelt tõusta risk puusa-, randme- ja selgroomurdude tekkeks, valdavalt kui neid kasutatakse eakatel või teiste riskifaktorite olemasolul. Vaatlused näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada riski luumurdude tekkeks 10..40%. Osa sellest kasvust võib olla tingitud teiste riskifaktorite tõttu. Patsiendid, kellel on risk osteoporoosi tekkeks, peaksid saama ravi vastavalt kliinilistele juhisteile ja nad peaksid saama piisaval hulgal D vitamiini ja kaltsiumi.

### Rabeprasooli ja metotreksaadi samaaegne kasutamine

Kirjanduse andmetel võib prootonpumba inhibiitorite 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 viia metotreksaadi toksilisuseni. Suurtes annustes metotreksaadi kasutamisel tuleb mõnedel patsientidel kaaluda prootonpumba inhibiitori manustamise ajutist katkestamist.

#### Mõju B<sub>12</sub>-vitamiini imendumisele

Rabeprasoolnaatrium, nagu kõik hapet blokeerivad ravimid, võib vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada patsientidel, kelle organismis on B<sub>12</sub>-vitamiini varud vähenenud või kellel on riskifaktorid B<sub>12</sub>-vitamiini vähenenud imendumiseks pikaajalise ravi korral või kellel esinevad vastavad kliinilised sümptomid.

#### Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgiat, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Zulbex'i 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 Zulbex'iga 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.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Rabeprasoolnaatrium tagab tugeva ja kauakestva maohappe sekretsiooni inhibeerimise. Tekkida võivad koostoimed ainetega, mille imendumine sõltub pH tasemest. Rabeprasoolnaatriumi manustamine koos ketokonasooli või itrakonasooliga võib seenevastaste ravimite plasmasisaldust märkimisväärselt vähendada. Seetõttu on võib-olla vaja patsiente individuaalselt jälgida, et teha kindlaks, kas annuste kohandamine on vajalik, kui ketokonasooli või itrakonasooli manustatakse koos Zulbex'iga.

Ei antatsiidide ja rabeprasooli kooskasutamise uuringus ega spetsiifilistes ravimitevaheliste koostoimete uuringutes ei täheldatud koostoimeid vedelate antatsiididega.

300 mg atasanaviiri ja 10 mg ritonaviiri manustamisel koos omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) või 400 mg atasanaviiri manustamisel koos lansoprasooliga (60 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele vähenes atasanaviiri biosaadavus suurel määral. Atasanaviiri imendumine sõltub pH tasemest. Kuigi seda ei ole uuritud, võib samasuguseid tulemusi oodata ka teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel. Seetõttu ei tohi prootonpumba inhibiitoreid, sh rabeprasooli, koos atasanaviiriga manustada (vt lõik 4.4).

#### Metotreksaat

Haigusjuhtude kirjeldused, avaldatud populatsiooni farmakokineetilised uuringud ja retrospektiivsed analüüsid näitavad, et prootonpumba inhibiitorite ja metotreksaadi (eriti suure annuse kasutamisel; vt metotreksaadi ravimi omaduste kokkuvõtte) samaaegsel manustamisel võib suureneja ja pikeneda metotreksaadi ja/või selle metaboliidi hüdroksümetotreksaadi sisaldus seerumis. Kuid metotreksaadi ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole nõuetekohaseid koostoimete uuringuid läbi viidud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### *Rasedus*

Puuduvad andmed rabeprasooli kasutamise ohutuse kohta rasedatel. Rottide ja küülikute reproduktsiooniuringutes ei ole leitud tõendeid, et rabeprasoolnaatrium kahjustaks viljakust või loodet, kuigi rottidel esineb fetoplatsentaarse transpordi langust. Zulbex on raseduse ajal vastunäidustatud.

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas rabeprasool eritub inimese rinnapiimaga. Imetavatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Rabeprasoolnaatrium eritub aga rottide rinnanäärmete sekreediga. Seetõttu ei tohi Zulbex'it imetamise ajal kasutada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamilistest omadustest ja kõrvaltoimete profiilist lähtuvalt ei ole tõenäoline, et Zulbex kahjustab autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui tähelepanuvõime on häiritud unisuse tõttu, soovitatakse auto juhtimist ja keerukate masinate käsitlemist vältida.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Rabeprasooli kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed peavalu, kõhulahtisus, kõhuvalu, asteenia, puhitus, nahalööve ja suukuivus. Enamik kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega ja mööduvad.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus on täheldatud järgnevaid kõrvaltoimeid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt.

- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	infektsioon				
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, leukotsütoos		
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			ülitundlikkus <sup>1,2</sup>		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			anoreksia		hüponatreemia, hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4)
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	unetus	närvilisus	depressioon		segasus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu, pearinglus	unisus			
<b>Silma kahjustused</b>			nägemishäired		
<b>Vaskulaarsed häired</b>					perifeersed tursed
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	köha, farüngiit, riniit	bronhiit, sinusiit			
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, kõhuvalu,	düspepsia, suukuivus, röhitsused	gastriit, stomatiit, maitsetundlikkuse		mikroskoopiline koliit

	kõhukinnisus, meteorism, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)		häired		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			hepatiit, ikterus, maksa entsefalopaatia <sup>3</sup>		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		lööve, erüteem <sup>2</sup>	kihelus, higistamine, bulloossed reaktsioonid <sup>2</sup>	multiformne erüteem, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)	naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	mitte-spetsiifiline valu, seljavalu	müalgia, jalakrambid, aralgia, puusa-, randme- ja selgroomurrud (vt lõik 4.4)			
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		kuseteede infektsioon	interstitsiaalne nefriit		
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>					günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	asteenia, gripitaolised sümptomid	valu rinnus, külmavärinad, püreksia			
<b>Uuringud</b>		maksa-ensüümide aktiivsuse tõus <sup>3</sup>	kehakaalu tõus		

<sup>1</sup> Sisaldab näoturset, hüpotensiooni ja düspnoed

<sup>2</sup> Erüteem, bulloossed reaktsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid on pärast ravi katkestamist tavaliselt taandunud.

<sup>3</sup> Kaasuva tsirroosiga patsientidel on harva täheldatud maksa entsefalopaatia. Raske maksafunktsiooni häirega patsientide ravimisel soovitatakse raviarstil ettevaatlik olla Zulbex'i esmakordsel määramisel sellistele patsientidele (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Juhusliku või tahtliku üleannustamise praegused kogemused on piiratud. Maksimaalne kindlakstehtud annus ei ületanud 60 mg kaks korda ööpäevas või 160 mg üks kord ööpäevas. Toimed on üldiselt minimaalsed, esindavad teadaolevaid kõrvaltoimeid ja taanduvad täiendava arstliku sekkumiseta. Spetsiifilist antidooti ei ole. Rabeprasoolnaatrium seondub tugevalt valkudega ega ole seega dialüüsiv. Nagu iga üleannustamise korral, tuleb ka siin rakendada sümptomaatilist ravi ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, protonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC04.

#### Toimemehhanism

Rabeprasoolnaatrium kuulub antisekretoorsete ainete klassi, mida kutsutakse asendatud bensimidoolideks, millel ei ole antikolinergilisi ega histamiini H<sub>2</sub> retseptoritele antagonistlikke omadusi, kuid mis pärsvivad maohappe sekretsiooni inhibeerides spetsiifiliselt ensüümi H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATP-aasi (happe- või protonpump) aktiivsust. Toime on annusest sõltuv ja vähendab nii basaalselt kui ka stimuleeritud happesekretsiooni sõltumata stiimulist. Loomkatsetest nähtub, et pärast manustamist kaob rabeprasoolnaatrium kiiresti nii vereplasmast kui ka mao limaskestast. Nõrga alusena imendub rabeprasool kõigi annuste manustamise järel kiiresti ja see kontsentreerub parietaalrakkude happelisse keskkonda. Rabeprasool muudetakse aktiivseks sulfeenamiidi vormiks protoneerimise teel ja seejärel reageerib see vabade protonpumba tsüsteiinidega.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Sekretsioonivastane toime:*

Pärast 20 mg rabeprasoolnaatriumi annuse suukaudset manustamist ilmneb sekretsioonivastane toime ühe tunni jooksul ja maksimaalne toime saabub 2...4 tunni jooksul. Basaalselt ja toidu poolt stimuleeritud happesekretsiooni inhibeeritakse 23 tunni jooksul pärast esimest rabeprasooli annust vastavalt 69% ja 82% võrra ning inhibeeriv toime kestab kuni 48 tundi. Rabeprasoolnaatriumi maohappe sekretsiooni inhibeeriv toime suureneb pisut ravimi korduva manustamise puhul annuses üks kord ööpäevas, tasakaalukontsentratsioon saavutatakse kolme päeva jooksul. Ravimi kasutamise lõpetamisel normaliseerub sekretoorne aktiivsus 2...3 päeva jooksul.

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

##### *Toimed seerumi gastriinisisaldusele:*

Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele rabeprasoolnaatriumit annuses 10 või 20 mg üks kord ööpäevas kuni 43 kuu jooksul. Seerumi gastriinisisaldus suurenes esimese 2...8 nädala jooksul, mis peegeldas happesekretsiooni inhibeerivaid toimeid, kuid jäi stabiilseks kogu ravi ajaks. Gastriinisisaldus taandus ravieelse sisalduseni tavaliselt 1...2 nädalat pärast ravi lõpetamist.

Uuringus võeti kuni 8 nädalat rabeprasooli või võrdlusravimit saanud enam kui 500 patsiendilt maobiopsiad nii antrumi kui ka funduse osast, kuid ei leitud muutusi maolimaskesta ECL-rakkude (*enterochromaffin-like cell*) histoloogias, gastriidi raskusastmes, atroofilise gastriidi esinemissageduses, intestinaalses metaplaasias ega *H. pylori* infektsiooni jaotumises. Rohkem kui 250 patsiendil, keda jälgiti 36-kuulise pideva ravi jooksul, ei esinenud märkimisväärseid muutusi leidudes, mida täheldati juba algtaasel.

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

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

##### *Muud toimed:*

Senini ei ole rabeprasoolnaatriumil leitud süsteemseid toimeid kesknärvisüsteemile, kardiovaskulaarsele ega hingamissüsteemile. Rabeprasoolnaatrium, mida manustati 2 nädala jooksul suukaudselt annuses 20 mg, ei mõjutanud kilpnäärmetalitlust, süsivesikute ainevahetust ega paratüreoidhormooni, kortisooli, östrogeeni, testosterooni, prolaktiini, koletsüstokiniini, sekretiini, glükagooni, folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH), reniini, aldosterooni ega somatotroopse hormooni sisaldust vereringes.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tervete vabatahtlike uuringutes on näidatud, et rabeprasoolnaatriumil ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid amoksitsilliiniga. Rabeprasool ei mõjuta samal ajal manustatava amoksitsilliini ega klaritromütsiini plasmakontsentratsioone, mida kasutatakse seedekulglä ülaosa *H. pylori* infektsiooni eradikatsiooniks.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Zulbex on rabeprasoolnaatriumi enterokattega (gastroresistentne) tablett. See ravimvorm on vajalik, sest rabeprasool on happelabiilne. Rabeprasooli imendumine algab seetõttu alles pärast seda, kui tablett on maost edasi liikunud. Imendumine on kiire ja rabeprasooli maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 3,5 tundi pärast 20 mg annuse manustamist. Annusevahemikus 10...40 mg suurenevad rabeprasooli maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) ja AUC lineaarselt. 20 mg suukaudse annuse manustamisel on absoluutne biosaadavus (võrreldes intravenoosse manustamisega) suures ulatuses presüsteemse metabolismi tõttu ligikaudu 52%. Lisaks näib, et biosaadavus ei suurene korduva manustamise puhul. Tervetel vabatahtlikel on plasma poolväärtusaeg ligikaudu üks tund (vahemikus 0,7...1,5 tundi) ja üldine organismi kliirens hinnanguliselt  $283 \pm 98$  ml/min. Puuduvad kliiniliselt olulised koostoimed toiduga. Rabeprasoolnaatriumi imendumist ei mõjuta toit ega ravimi manustamise kellaeg.

#### Jaotumine

Rabeprasool seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 97% ulatuses.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Nagu teised prootonpumba inhibiitorite (PPI) klassi kuuluvad ravimid, metaboliseerub ka rabeprasoolnaatrium maksas tsütokroom 450 (CYP450) ravimite metabolismisüsteemi vahendusel. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringud näitasid, et rabeprasoolnaatrium metaboliseerub CYP450 isoensüümide CYP2C19 ja CYP3A4 vahendusel. Nendes uuringutes ei indutseerinud ega inhibeerinud rabeprasool ensüümi CYP3A4 kontsentratsioonide juures, mida võib inimese veres oodata; kuigi *in vitro* uuringute alusel ei ole alati võimalik *in vivo* tingimustes toimuvat ennustada, viitavad need leiud, et rabeprasooli ja tsüklosporiini vahel ei esine koostoimeid. Inimestel on plasmas peamisteks metaboliitideks tioeeter (M1) ja karboksüülhape (M6), samas kui sulfoon (M2), desmetüül-tioeeter (M4) ja merkaptuurhappe konjugaat (M5) on vähemtähtsamad metaboliidid, mida leidub väiksemal hulgal. Ainult desmetüülmetaboliidil (M3) on vähene sekretsioonivastane toime, kuid seda metaboliiti plasmas ei leidu.

Pärast  $^{14}\text{C}$ -märgistusega rabeprasoolnaatriumi 20 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist ei eritunud uriiniga ravimit muutumatul kujul. Ligikaudu 90% annusest eritus uriiniga peamiselt kahe metaboliidina: merkaptuurhappe konjugaat (M5) ja karboksüülhape (M6) ning kaks tundmatut metaboliiti. Ülejäänud annus eritus roojaga.

#### Sugu

Pärast kohandamist kehamassile ja pikkusele ei esinenud rabeprasooli ühekordse 20 mg annuse manustamise järel farmakokineetikas märkimisväärseid soolisi erinevusi.

#### Neerukahjustus

Patsientidel, kellel esines stabiilne, lõppfaasis neerupuudulikkus, mille puhul oli vajalik hemodialüüs (kreatiini kliirens  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), oli rabeprasooli jaotumine väga sarnane tervetel vabatahtlikel



täheldatuga. Nendel patsientidel olid AUC ja  $C_{\max}$  ligikaudu 35% madalamad kui vastavad tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtused. Rabeprasooli keskmine poolväärtusaeg oli tervetel vabatahtlikel 0,82 tundi, hemodialüüsi saavatel patsientidel hemodialüüsi ajal 0,95 tundi ja pärast hemodialüüsi 3,6 tundi. Hemodialüüsi vajavatel neeruhaigusega patsientidel oli ravimi kliirens ligikaudu kaks korda pikem kui tervetel vabatahtlikel.

#### *Maksakahjustus*

Pärast ühekordse 20 mg annuse rabeprasooli manustamist kroonilise kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele oli AUC kaks korda suurem ja rabeprasooli poolväärtusaeg 2...3 korda pikem kui tervetel vabatahtlikel. Samas suurenes pärast 20 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul AUC ainult 1,5 korda ja  $C_{\max}$  ainult 1,2 korda. Rabeprasooli poolväärtusaeg oli maksakahjustusega patsientidel 12,3 tundi võrreldes 2,1 tunniga tervetel vabatahtlikel. Farmakodünaamiline vastus (mao pH kontroll) oli kahes rühmas kliiniliselt võrreldav.

#### *Eakad*

Eakatel on rabeprasooli eliminatsioon mõnevõrra aeglustunud. Pärast 7-päevast rabeprasoolnaatriumi manustamist annuses 20 mg ööpäevas AUC ligikaudu kahekordistus,  $C_{\max}$  suurenes 60% võrra ja  $t_{1/2}$  suurenes ligikaudu 30% võrra võrreldes noorte tervete vabatahtlikega. Samas puuduvad tõendid rabeprasooli kumuleerumise kohta.

#### Muud erirühmad

##### *CYP2C19 polümorfism*

Pärast rabeprasooli 20 mg ööpäevaste annuste manustamist 7 päeva jooksul olid aeglastel metaboliseerijatel CYP2C19 AUC ja  $t_{1/2}$  ligikaudu 1,9 ning 1,6 korda suuremad kui vastavad parameetrid kiiretel metaboliseerijatel, samas  $C_{\max}$  oli suurenenud ainult 40% võrra.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilisi toimeid täheldati ainult ekspositsioonide korral, mis ületasid maksimaalsed inimestel saavutatavad ekspositsioonid sellisel määral, et muutsid loomkatsete andmete valguses inimesi puudutava ohutusega seotud probleemid tähtsusetuks.

Mutageensuse uuringud andsid ebaselgeid tulemusi. Hiire lümfoomi rakuliinil läbi viidud testide tulemused olid positiivsed, kuid *in vivo* mikrotoomade ning *in vivo* ja *in vitro* DNA-reparatsiooni testide tulemused olid negatiivsed. Kartsinogeensuse uuringutes ei ole leitud spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimestele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mannitool (E421)

Kerge magneesiumoksiid (E530)

Hüdroksüpropüültselluloos (E463)

Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos (E463)

Magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

Etüültselluloos (E462)

Kerge magneesiumoksiid (E530)

Hüpromelloosftalaat

Diatsetüleeritud monoglütseriidid (E472a)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172): ainult 10 mg tablettis  
Kollane raudoksiid (E172): ainult 20 mg tablettis

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.  
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pakendi suurused (OPA/Al/PVC polümeerist ja Al-fooliumist blister): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 gastroresistentset tabletti karbis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 704710  
20 mg: 704810

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.09.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2017