

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rabeprazol Medical Valley 10 mg magasýruþolnar töflur

Rabeprazol Medical Valley 20 mg magasýruþolnar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver magasýruþolin tafla inniheldur 10 mg af rabeprazolnatríum, sem jafngildir 9,42 mg af rabeprazoli.

Hver magasýruþolin tafla inniheldur 20 mg af rabeprazolnatríum, sem jafngildir 18,85 mg af rabeprazoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýruþolin tafla.

Rabeprazol Medical Valley 10 mg magasýruþolin tafla: bleik, filmuhúðuð, kringlótt tafla.

Rabeprazol Medical Valley 20 mg magasýruþolin tafla: gul, filmuhúðuð, kringlótt tafla.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rabeprazol Medical Valley er ætlað til meðhöndlunar á:

- Virku skeifugarnasári
- Virku góðkynja magasári
- Einkennum bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum (GORD)
- Einkennum í meðallagi alvarlegs til mjög alvarlegs bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda (GORD viðhaldsmeðferð)
- Zollinger-Ellison heilkenni
- Samhliða sýklalyfjameðferð til upprætingar *Helicobacter pylori* hjá sjúklingum með ætisár (peptic ulcer). Sjá kafla 4.2

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir/aldraðir:

Virkt skeifugarnasár og virkt góðkynja magasár: Ráðlagður skammtur til inntöku við bæði virku skeifugarnasári og virku góðkynja magasári er 20 mg sem skal taka inn einu sinni á sólarhring, að morgni.

Flestir sjúklingar með virkt skeifugarnasár ná bata innan fjögurra vikna. Sumir sjúklingar geta hins vegar þurft meðferð í fjórar vikur til viðbótar til að ná bata. Flestir sjúklingar með virkt góðkynja magasár ná bata innan sex vikna. En sumir sjúklingar geta hins vegar þurft sex vikna meðferð til viðbótar til að ná bata.

Bakflæðissjúkdómur frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum (GORD): Ráðlagður skammtur til inntöku er 20 mg einu sinni á sólarhring í fjórar til átta vikur.

Langtímameðferð við bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda (GORD viðhaldsmeðferð): Við langtímameðferð má gefa 20 eða 10 mg viðhaldsskammt einu sinni á sólarhring, háð svörun sjúklings.

Meðferð við einkennum í meðallagi alvarlegs til mjög alvarlegs bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda (GORD): 10 mg einu sinni á sólarhring handa sjúklingum sem ekki eru með vélindabólgu. Ef ekki næst stjórn á einkennum eftir fjögurra vikna meðferð skal rannsaka sjúklinginn nánar. Eftir að einkennum hafa horfið má meðhöndla einkenni sem koma fram að nýju með notkun 10 mg skammts eftir þörfum.

Zollinger-Ellison heilkenni: Ráðlagður upphafsskammtur fyrir fullorðna er 60 mg einu sinni á sólarhring. Auka má skammtinn smám saman í 120 mg á sólarhring eftir þörfum hvers sjúklings. Gefa má allt að 100 mg stakan skammt einu sinni á sólarhring. 120 mg skammti getur þurft að skipta og gefa 60 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínísk þörf er á.

Upprætning á Helicobacter pylori: Sjúklinga með *H. pylori* sýkingu skal meðhöndla með upprætningarmeðferð. Mælt er með eftirfarandi samsetningu sem gefin er í 7 daga:

Rabeprazolnatríum 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring + claritromycin 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring og amoxicillin 1 g tvisvar sinnum á sólarhring.

Fyrir ábendingar þar sem lyfið er tekið inn einu sinni á dag skal taka Rabeprazol Medical Valley magasýruþolnar töflur að morgni, fyrir mat; og þó að hvorki hafi verið sýnt fram á að það hvenær dags lyfið er tekið inn eða að fæðuneysla hafi áhrif á virkni rabeprazolnatríums, auðveldar þessi meðferðaráætlun meðferðarheldni.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Sjá kafla 4.4 við notkun rabeprazolnatríum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Rabeprazol Medical Valley er ekki ráðlagt börnum vegna þess að engin reynsla er af notkun þess hjá þessum hópi.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Vara skal sjúklinga við því að tyggja eða mylja Rabeprazol Medical Valley magasýruþolnar töflur, heldur skal gleypa þær í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þungaðar konur og konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Rabeprazol Medical Valley (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Minnkun sjúkdómseinkenna við meðferð með rabeprazolnatríum útilokar ekki illkynja sjúkdóm í maga eða vélinda. Því þarf að útiloka illkynja sjúkdóma áður en meðferð með Rabeprazol Medical Valley er hafin.

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum í langtímameðferð (sérstaklega þeim sem meðhöndlaðir eru lengur en í eitt ár).

Ekki er hægt að útiloka krossofnæmi við aðra prótónpumpuhemla eða afleiður benzimidazols.

Vara skal sjúklinga við því að tryggja eða mylja Rabeprazol Medical Valley magasýrupólur töflur, heldur skal gleypa þær í heilu lagi.

Skert nýrnastarfsemi

Bráð millivefsnýrnapiþubólga (e. acute tubulointerstitial nephritis (TIN)) hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka rabeprazól og hún getur komið fram á hvaða stigi sem er í meðferð með rabeprazóli (sjá kafla 4.8). Bráð millivefsnýrnapiþubólga getur ágerst og valdið nýrnabilun. Hætta skal notkun rabeprazóls ef grunur er um bráða millivefsnýrnapiþubólgu og hefja strax viðeigandi meðferð.

Börn

Rabeprazolnatriúm magasýrupólur töflur eru ekki ráðlagðar börnum vegna þess að engin reynsla er af notkun þeirra hjá þessum hópi.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um blóðmein (blóðflagnafæð og daufkyrningafæð). Í flestum tilvikum þar sem ekki var hægt að skilgreina annan orsakavald, voru aukaverkanirnar án fylgikvilla og gengu til baka þegar meðferð með rabeprazoli var hætt.

Frávík í lifrarentímum hafa komið fram í klínískum rannsóknum og einnig hefur verið tilkynnt um slíkt eftir markaðssetningu. Í flestum tilvikum þar sem ekki var hægt að greina annan orsakavald, voru aukaverkanirnar án fylgikvilla og gengu til baka þegar meðferð með rabeprazoli var hætt.

Engar vísbendingar um veruleg vandamál tengd öryggi lyfsins komu fram í rannsókn á sjúklingum með væga til meðal skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við viðmiðunarhóp á sama aldri og af sama kyni. Vegna þess að ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun rabeprazolnatriúm hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er þeim sem ávísar lyfinu hins vegar ráðlagt að gæta varúðar þegar meðferð með Rabeprazol Medical Valley er fyrst hafin hjá slíkum sjúklingum.

Ekki er mælt með samhliða notkun atazanavirs og rabeprazóls (sjá kafla 4.5).

Meðferð með prótónpumpuhemlum, þar með talið Rabeprazol Medical Valley, getur hugsanlega aukið hættuna á sýkingum í meltingarvegi, svo sem vegna *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile* (sjá kafla 5.1).

Prótónpumpuhemlar, einkum ef þeir eru notaðir í stórum skömmtum og í langan tíma (>1ár), geta aukið hættu á mjaðmar-, úlnliðs-, og hryggbrotum lítilsháttar, aðallega hjá öldruðum eða ef aðrir þekktir áhættuþættir eru til staðar. Áhorfsrannsóknir benda til þess að prótónpumpuhemlar geti aukið heildaráhættu á broti um 10-40%. Hluti þessarar auknu áhættu getur verið vegna annarra áhættuþátta. Sjúklingar sem eru í hættu á að fá beinþynningu eiga að fá meðhöndlun í samræmi við núverandi klínískar leiðbeiningar og taka inn fullnægjandi magn af D-vítamíni og kalsíum.

Blóðmagnesiúmlækkun

Greint hefur verið frá alvarlegri blóðmagnesiúmlækkun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með prótónpumpuhemlum eins og rabeprazoli í að minnsta kosti 3 mánuði og í flestum tilvikum í eitt ár. Alvarleg einkenni blóðmagnesiúmlækkunar eins og þreyta, kalkstjarfi (tetany), óráð, krampar, sundl og hjartsláttartruflanir í sleglum geta komið fram, en í upphafi er hætta á að þau greinist ekki vegna þess að þau geta verið lúmsk. Hjá flestum sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum gekk blóðmagnesiúmlækkunin til baka eftir að magnesiúmpöbót var gefin og meðferð með prótónpumpuhemlinum hætt.

Hjá þeim sjúklingum sem búist er við að verði á langvinnri meðferð eða þeim sem taka prótónpumpuhemla með digoxíni eða þeim sem taka lyf sem geta valdið blóðmagnesiúmlækkun (t.d. þvagræsilyf), skal heilbrigðisstarfsfólk íhuga að mæla magnesiúmpéttni áður en meðferð með prótónpumpuhemli er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur.

Samhliða notkun á rabeprazoli og metótrexati

Birtar rannsóknarniðurstöður benda til að samhliðanotkun prótónpumpuhemla með metótrexati (einkum við háa skammta: sjá upplýsingar um ávísun metótrexats) geti aukið magn og lengt tíma aukins styrks metótrexats í sermi og/eða umbrotsefnis þess, sem getur hugsanlega leitt til metótrexateitrunar. Við háskammtagjöf metótrexats mætti hugleiða að hætta meðferð með prótónpumpuhemlinum tímabundið hjá sumum sjúklingum.

Áhrif á frásog B₁₂-vítamíns

Eins og önnur sýruhemjandi lyf getur rabeprazolnatríum minnkað frásog á B₁₂-vítamíni (cyanocobalamin) vegna saltsýrskorts eða sýruþurrðar. Þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum með skertan líkamsforða eða áhættuþætti tengdu skertu frásogi B₁₂-vítamíns við langtíma meðferð eða ef viðkomandi klínísk einkenni koma fram.

Meðalbráður húðhelluroði (subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE))

Prótónpumpuhemlar tengjast mjög sjaldgæfum tilvikum af meðalbráðum húðhelluroða (SCLE). Komi meinsemd fram, einkum á svæðum sem eru útsett fyrir sólarljósi, og ef henni fylgir liðverkur, skal sjúklingurinn tafarlaust leita lækniástoðar og skal lækniinn íhuga að hætta meðferð með Rabeprazol Medical Valley. Hafi meðalbráður húðhelluroði komið fram við fyrri meðferð með prótónpumpuhemli getur verið aukin hætta á að meðalbráður húðhelluroði komi fram við meðferð með öðrum prótónpumpuhemlum.

Áhrif á niðurstöður rannsókna

Hækkuð gildi Chromogranins A (CgA) geta haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaeðlum. Til að koma í veg fyrir þessi áhrif skal stöðva meðferð með rabeprazoli að minnsta kosti fimm dögum fyrir CgA-mælingar (sjá kafla 5.1). Ef gildi CgA og gastríns hafa ekki lækkað aftur þannig að þau séu innan viðmiðunarbils við upphafsmælingu skal endurtaka mælingar 14 dögum eftir að meðferð með prótónpumpuhemlum er hætt.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rabeprazolnatríum veldur mikilli og langvarandi hömlun á seytingu magasýru. Fram geta komið milliverkanir við lyf þar sem frásog er háð sýrustigi. Samhliðagjöf rabeprazolnatríums og ketaconazols eða itraconazols getur valdið verulegri lækkun á plasmáþétti þessara sveppalyfja. Því þarf að hafa einstaklingsbundið eftirlit með hverjum sjúklingi til að meta hvort skammtaaðlögun sé nauðsynleg þegar ketaconazol eða itraconazol eru tekin samhliða Rabeprazol Medical Valley.

Sýrubindandi lyf voru notuð samhliða rabeprazolnatríum í klínískum rannsóknum, og í sértækri rannsókn á lyfjamilliverkunum komu engar milliverkanir fram við sýrubindandi lyf í fljótandi formi.

Samhliða notkun atazanavirs 300 mg/ritonavirs 100 mg með omeprazoli (40 mg einu sinni á sólarhring) eða atazanavir 400 mg með lanzoprazoli (60 mg einu sinni á sólarhring) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til talsverðrar minnkunar á útsetningu atazanavirs. Frásog atazanavirs er háð sýrustigi. Þrátt fyrir að það hafi ekki verið rannsakað er búist við sambærilegum niðurstöðum með öðrum prótónpumpuhemlum. Því skal ekki gefa prótónpumpuhemla samhliða atazanaviri (sjá kafla 4.4).

Metótrexat

Skýrslur um sjúkdómstilfelli, birtar lyfjahvarfarannsóknir á þýði og afturvirkar greiningar benda til að samhliðagjöf prótónpumpuhemla og metótrexats (aðallega í háum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun metótrexats) geti aukið magn og lengt tíma aukinnar þéttni metótrexats í sermi og/eða umbrotsefnis þess, hydroxymetótrexat. Þó hafa engar beinar rannsóknir á lyfjamilliverkunum prótónpumpuhemla og metótrexats verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi við notkun rabeprazols hjá þunguðum konum. Rannsóknir á æxlun, gerðar á rottum og kaninum, hafa hvorki leitt í ljós raskanir á frjósemi né fósturskaða af völdum rabeprazolnatríums, en lítið eitt af lyfinu berst yfir fylgju hjá rottum. Notkun Rabeprazol Medical Valley er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort rabeprazolnatríum skilst yfir í brjóstamjólk. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á konum sem hafa barn á brjósti. Rabeprazolnatríum skilst þó út í móðurmjólk hjá rottum. Því eiga konur með barni á brjósti ekki að nota Rabeprazol Medical Valley.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa og aukaverkanamynsturs er ólíklegt að rabeprazolnatríum skerði hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef árvekni er skert vegna syfju er þó ráðlagt að forðast akstur og stjórnun flókinna véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir sem var greint frá í stýrðum klínískum rannsóknum á rabeprazolnatríum voru höfuðverkur, niðurgangur, kviðverkir, þróttleysi, vindgangur, útbrot og munnþurrkur. Flestar rannsóknir sem komu fram í klínískum rannsóknum voru vægar eða miðlungs alvarlegar og skammvinnar.

Listi yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfs.

Tíðnin er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking				
Blóð og eitlar			Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð Hvítfrumna-fjölgun		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi ^{1,2}		
Efnaskipti og næring			Lystarleysi		Blóðnatríum-lækkun Blóðmagnesíum-lækkun (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Tauga-óstyrkur	Punglyndi		Rugl
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefnhöfgi			

	Sundl				
Augu			Sjóntruflanir		
Æðar					Bjúgur á útlimum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti Kokbólga Nefslímu- bólga	Berkjubólga Skútabólga			
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst Ógleði Kvíðverkir Hægðatregða Vindgangur Kirtilsepar (góðkynja) í magabotni	Meltingar- truflanir, Munnþurrkur Ropi	Magabólga, Munnbólga Truflanir á bragðskyni		Smásæ ristilbólga
Lifur og gall			Lifrabólga Gula Lifrarheila- kvilli ³		
Húð og undirhúð		Útbrot Roðapot ²	Kláði Sviti Blöðru- viðbrögð ²	Regnbogaroða- þot Eitrunardreplos húðþekju (TEN) Stevens-Johnson heilkenni	Meðalbráður húðhelluroði (sjá kafla 4.4)
Stoðkerfi og bandvefur	Óskilgreindir verkir Bakverkir	Vöðvaverkir, Sinadráttur í fótum Liðverkir Mjaðmar-, úlnliðs- eða hryggbrót ⁴			
Nýru og þvægfæri		Þvægfæra- sýking	Millivefsnýrna píplubólga (sem getur ágerst og valdið nýrnabilun)		
Æxlunarfæri og brjóst					Brjóstastækkun hjá karlmönnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi Flensulík einkenni	Brjóstverkur Kuldahrollur Hiti			
Rannsóknar- niðurstöður		Aukning lifrarensíma ³	Þyngdar- aukning		

¹ Þar með talin bjúgur í andliti, lágþrýstingur og andnaud.

² Roðapot, blöðruviðbrögð og ofnæmisviðbrögð hafa yfirlitt gengið tilbaka eftir að meðferð er hætt.

³ Örsjaldan hefur verið tilkynnt um lifrarheilakvilla hjá sjúklingum með undirliggjandi skorpulifur. Þegar meðferð með Rabeprazol Medical Valley er hafin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ráðlagt að gæta varúðar (sjá kafla 4.4)

⁴ Sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun (4.4)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi ofskömmtnun af ásettu ráði eða fyrir slysi. Stærsti skammtur sem vitað er til að sjúklingur hafi fengið hefur ekki verið stærri en 60 mg tvisvar á dag, eða 160 mg einu sinni á dag. Áhrifin eru almennt óveruleg, koma fram sem dæmigerðar aukaverkanir og ganga til baka án frekari læknisfræðilegra inngripa. Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Rabepazolnatrium er mjög mikið próteinbundið og því er ekki unnt að fjarlægja það með skilun. Eins og á við um aðra ofskömmtnun skal meðferð vera í samræmi við einkenni og veita skal almenna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Meltingarfæra- og efnaskiptalyf, lyf við sársjúkdómi og maga- og vélinabakflæði (GORD), prótónpumpuhemlar. ATC-flokkur: A02BC04.

Verkunarháttur

Rabepazolnatrium tilheyrir flokki andseytandi efna, benzimidazolafleiða, sem hafa hvorki andkólínvirka né H₂-histamínblokkandi eiginleika, en bæla seytingu magasýru með sértækri hömlun á H⁺/K⁺-ATPasa ensýminu (sýru- eða prótónpumpan). Áhrif eru skammtaháð og leiða til hömlunar á bæði grunn- og örvaðri sýrulosun, óháð áreiti. Dýrarannsóknir benda til þess að eftir gjöf, hverfi rabepazolnatrium hratt bæði úr plasma og magaslímhúð. Rabepazol er veikur basi og frásogast því hratt eftir alla skammta og safnast í súrt umhverfi saltsýrufrumna (parietal frumna). Rabepazol tengist prótónu og myndar virkt súlfónamíðform og hvarfast svo við aðgengilegt cystein á prótónpumpanni.

Andseytandi virkni: Eftir inntöku 20 mg skammts af rabepazolnatrium hefst andseytandi verkun innan einnar klukkustundar, hámarksáhrif koma fram innan 2-4 klukkustunda. Hömlun á grunnlosun sýru 23 klukkustunum eftir fyrsta skammt af rabepazolnatrium er 69% og 82% á fæðuörvaðri sýrulosun, og hömlun helst í allt að 48 klukkustundir. Hamlandi áhrif rabepazolnatriúms á sýrulosun aukast smávegis með endurtekinni gjöf lyfsins einu sinni á sólarhring. Jafnvægi á hömlun næst eftir þrjá daga. Seytunarvirkni verður síðan eðlileg 2-3 dögum eftir að notkun lyfsins er hætt.

Minnkuð magasýra af ýmsum orsökum, þar með talið vegna prótónpumpuhemlandi áhrifa eins og rabepazols eykur fjölda baktería sem eru venjulega til staðar í meltingarveginum. Meðferð með prótónpumpuhemlum getur hugsanlega aukið hættuna á sýkingum í meltingarfærum eins og *Salmolla*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

Áhrif á gastrín í sermi: Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar meðhöndlaðir einu sinni á sólarhring með 10 mg eða 20 mg af rabepazolnatrium í allt að 43 mánuði. Þéttni gastríns í sermi jókst á fyrstu 2 til 8 vikunum sem endurspeglar hamlandi áhrif á sýrulosun og hélst stöðug meðan á meðferð stóð. Gildi gastríns urðu eins og fyrir meðferð, venjulega innan 1-2 vikna eftir að meðferð var hætt.

Í vefjasýnum úr hliðum (antrum) og botni (fundus) magans frá fleiri en 500 sjúklingum sem fengu rabepazol eða sambærilega meðferð í allt að 8 vikur hafa ekki greinst vefjafræðilegar breytingar á ECL-frumum, breyting á magabólgu, tíðni magavisnunar (atropic gastritis), vefjaummyndun í þörmum (intestinal metaplasia) eða dreifingu *H. Pylori* sýkingar. Hjá fleiri en 250 sjúklingum sem fylgst var með í 36 mánaða stöðugri meðferð fundust engar marktækar breytingar miðað við upphafsgildi.

Önnur áhrif: Hingað til hafa ekki sést altæk (systemic) áhrif rabeprazolnátríums á miðtaugakerfi, hjarta- og æðakerfi og öndunarferi. Rabeprazolnátríum gefið með inntöku í 20 mg skömmtun í 2 vikur hafði engin áhrif á starfsemi skjaldkirtils, kolvetnaefnaskipti eða blóðþéttni kalkkirtilhormóns, kortisóls, estrogens, testosterons, prolaktíns, colecystokinins, sekretíns, glukagons, FSH, LH, reníns, aldosteróns eða vaxtahormóns.

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum hafa sýnt að rabeprazolnátríum hefur ekki klínískt marktækar milliverkanir við amoxicillín. Rabeprazol hefur hvorki neikvæð áhrif á plasmáþéttni amoxicillins né klaritromycins þegar þessi lyf eru notuð samtímis rabeprazoli í þeim tilgangi að uppræta *H. Pylori* sýkingu í efri hluta meltingarfæra.

Meðan á meðferð stendur með lyfjum sem hindra seytingu eykst magn gastríns í sermi sem viðbrögð við minnkaðri seytingu á magasýrum. Gildi CgA hækka einnig vegna minnkaðrar magasýru. Hækkað gildi CgA getur haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum.

Aðgengileg birt sönnunargögn benda til þess að hætta skuli notkun prótónpumpuhemla fimm dögum til tveimur vikum fyrir CgA-mælingar. Það er til þess að gefa CgA-gildum, sem geta verið hækkuð vegna meðferðar með prótónpumpuhemlum, tíma til að lækka aftur svo þau verði innan viðmiðunarþils.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu hjá öllum undirhópum barna við meðferð á Zollinger-Ellison heilkenni, skeifugarnarsári og magasári (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Rabeprazol Medical Valley er rabeprazolnátríum á formi magasýrupolinna taflna. Þetta lyfjaform er nauðsynlegt vegna þess að rabeprazol er óstöðugt í sýru. Frásög rabeprazols hefst þess vegna ekki fyrr en taflan fer úr maga. Frásög er hratt, hámarksþéttni rabeprazols kemur fram um 3,5 klukkustundum eftir 20 mg skammt. Hámarksþéttni (C_{max}) rabeprazols í plasma og flatarmál undir þéttiferli (AUC) eru línuleg á skammtabilinu 10 mg til 40 mg. Heildaraðgengi 20 mg skammts til inntöku (samanborið við gjöf í æð) er um 52%, aðallega vegna umbrots áður en lyfið dreifist um líkamann. Auk þess virðist aðgengi ekki aukast við endurtekna lyfjagjöf.

Helmingunartími í plasma er u.þ.b. ein klukkustund hjá heilbrigðum einstaklingum (á bilinu 0,7 til 1,5 klukkustund) og heildarúthreinsun úr líkamanum er áætluð 283 ± 98 ml/mín.

Engin klínísk milliverkun við fæðu sem skiptir máli kom fram. Hvorki matur né sá tími dags sem lyfið er gefið hefur áhrif á frásög rabeprazolnátríums.

Dreifing

Rabeprazol er um 97% bundið plasmapróteinum hjá mönnum.

Umbrot

Eins og önnur lyf í flokki prótónpumpuhemla er rabeprazolnátríum umbrotið fyrir tilstilli cytochrom P450 (CYP450) umbrotskerfisins í lifur. *In vitro* rannsóknir með lifrarfrymisögnum úr mönnum benda til þess að rabeprazolnátríum sé umbrotið af CYP450 ísóensímum (CYP2C19 og CYP3A4). Í þessum rannsóknum virkjaði rabeprazol hvorki né hamlaði CYP3A4 við plasmáþéttni sem gera má ráð fyrir hjá mönnum og jafnvel þó *in vitro* rannsóknir hafi ekki alltaf forspárgildi fyrir ástand *in vivo* benda

Þessar niðurstöður til þess að ekki sé að vænta milliverkana á milli rabeprazols og ciclosporins. Hjá mönnum eru thioeter (M1) og karboxýlsýra (M6) aðalumbrotsefnin í plasma auk sulfóns (M2), desmetýltioeters (M4) og merkaptúrsýruafleiðu (M5), sem eru lítilvæg umbrotsefni sem greinast í minna mæli. Einungis desmetýl-umbrotsefnið (M3) hefur lítilsháttar virkni gegn sýrulosun, en er ekki til staðar í plasma.

Brotthvarf:

Eftir inntöku á stökum 20 mg ¹⁴C merktum skammti af rabeprazolnatrium var ekkert af lyfinu skilið út í þvagi á óbreyttu formi. Brotthvarf um það bil 90% af skammtinum í þvagi var aðallega sem tvö umbrotsefni: merkaptúrsýru afleiða (M5) og karboxýlsýra (M6) auk tveggja óþekktra umbrotsefna. Það sem eftir var af skammtinum kom fram í hægðum.

Kyn

Enginn marktækur munur var á lyfjahvarfabreytum á milli kynja eftir töku 20 mg skammts af rabeprazoli þegar leiðrétt hafði verið miðað við líkamsþyngd og hæð.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með stöðuga nýrnabilun á lokastigi sem reglulega þurfa blóðskilun (kreatínín-úthreinsun $\leq 5\text{ml/mín.}/1,73\text{m}^2$) var dreifing rabeprazols mjög svipuð og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Gildi AUC og C_{max} hjá þessum sjúklingum voru u.þ.b. 35% lægri en samsvarandi gildi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími rabeprazols var að meðaltali 0,82 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 0,95 klst. hjá sjúklingum á meðan á blóðskilun stóð og 3,6 klst. eftir skilun. Úthreinsun lyfsins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm sem þurftu reglulega blóðskilun var um það bil tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með langvinna væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi tvöfaldaðist AUC og helmingunartími 2-3 faldaðist eftir stakan 20 mg skammt af rabeprazoli samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Þó hafði AUC einungis aukist 1,5 falt eftir 20 mg dagskammt í 7 daga og C_{max} einungis 1,2 falt. Helmingunartími rabeprazols hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi var 12,3 klukkustundir samanborið við 2,1 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Lyfhrifin (stjórnun sýrustigs í maga) voru klínískt sambærileg í hópunum tveimur.

Aldraðir

Brotthvarf rabeprazols var eitthvað hægara hjá öldruðum. Eftir inntöku 20 mg skammts á dag af rabeprazolnatrium í 7 daga hafði AUC um það bil tvöfaldað, C_{max} aukist um 60% og $t_{1/2}$ lengst um um það bil 30% samanborið við heilbrigða unga sjálfboðaliða. Engar vísbendingar voru hins vegar um uppsöfnun rabeprazols.

CYP2C19 fjölbreytni

Eftir inntöku 20 mg af rabeprazoli á dag í 7 daga var AUC um 1,9 sinnum stærra hjá slökum CYP2C19 umbrjóttum (slow metabolisers) samanborið við þá sem eru hraðir umbrjótar (extensive metabolisers) og $t_{1/2}$ um það bil 1,6 sinnum lengri meðan C_{max} jókst einungis um 40%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk áhrif komu einungis fram við útsetningu sem var það mikið meiri en hámarksútsetning hjá mönnum að á grundvelli upplýsinga úr dýratilraunum eru efasemdir um öryggi varðandi notkun lyfsins handa mönnum vart til staðar.

Rannsóknir á stökkbreytingaáhrifum leiddu til tvíráðna niðurstaðna. Prófanir á eítillfrumulínu músa voru jákvæð en *in vivo* örkJarna og *in vivo* og *in vitro* DNA viðgerðapróf voru neikvæð. Rannsóknir á krabbameinsáhrifum sýndu enga sérstaka áhættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)

Magnesíumoxíð, þungt (E530)

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)

Magnesíumsterat (E572)

Undirhúð

Etýlsellulósi (E462)

Magnesíumoxíð, þungt (E530)

Töfluhúð

Hyprómellósapalat

Tvíbútýlsebakat

Gult járnnoxíð (E-172) (aðeins í Rabeprazol Medical Valley 20 mg sýruþolnum töflum)

Rautt járnnoxíð (E-172) (aðeins í Rabeprazol Medical Valley 10 mg sýruþolnum töflum)

Títantvíoxíð (E-171)

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur í ytri öskju.

1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 eða 120 magasýruþolnar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/071/01-02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. ágúst 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. nóvember 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. maí 2024.