

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rabeprazol Actavis 10 mg sýruþolnar töflur.

Rabeprazol Actavis 20 mg sýruþolnar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Rabeprazol Actavis 10 mg sýruþolin tafla inniheldur 10 mg rabeprazólnatríum sem jafngildir 9,42 mg af rabeprazóli.

Rabeprazol Actavis 20 mg sýruþolin tafla inniheldur 20 mg rabeprazólnatríum sem jafngildir 18,85 mg af rabeprazóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Sýruþolin tafla.

10 mg: Bleik, húðuð, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla.

20 mg: Gul, húðuð, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rabeprazol Actavis töflur eru ætlaðar til meðhöndlunar á:

- Virku skeifugarnarsári.
- Virku góðkynja magasári.
- Einkennum bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum (GORD).
- Bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda, langtímameðferð (GORD viðhald).
- Einkennum á meðal alvarlegum til mjög alvarlegs bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda (einkenna GORD).
- Zollinger-Ellison heilkenni.
- Samhliða viðeigandi sýklalyfjameðferð til upprætingar *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) hjá sjúklingum með ætisár (peptic ulcer) (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir/Aldraðir

Virkt skeifugarnarsár og virkt góðkynja magasár

Ráðlagður skammtur fyrir bæði virkt skeifugarnarsár og virkt góðkynja magasár er 20 mg einu sinni á dag að morgni.

Flestir sjúklingar með virkt skeifugarnarsár ná bata innan fjögurra vikna.

Sumir sjúklingar geta þó þurft fjögurra vikna meðferð til viðbótar, til þess að ná bata.

Flestir sjúklingar með virkt góðkynja magasár ná bata innan sex vikna.

Þó geta sumir sjúklingar þurft sex vikna meðferð til viðbótar, til þess að ná bata.

Bakflæðissjúkdómur frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum
Ráðlagður skammtur til inntöku er 20 mg einu sinni á dag í fjórar til átta vikur.

Langtímameðferð við bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda
Við langtímameðferð má gefa 10 mg eða 20 mg viðhaldsskammt einu sinni á dag, háð svörun sjúklings.

Meðferð við einkennum í meðallagi alvarlegs til mjög alvarlegs bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda
10 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem ekki eru með vélindisbólgu.
Ef ekki hefur tekist að ná stjórn á einkennum eftir fjögurra vikna meðferð skal rannsaka sjúklinginn nánar. Eftir að einkennum hafa horfið má meðhöndla einkennum sem koma fram að nýju með notkun lyfsins eftir þörfum og nota 10 mg einu sinni á dag þegar þörf er á.

Zollinger-Ellison heilkenni

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

Uppræting á H. Pylori

Sjúklinga með *H. pylori* sýkingu skal meðhöndla með upprætingarmeðferð. Mælt er með eftirfarandi samsetningu sem gefin er í 7 daga:

- Rabeprazol Actavis 20 mg tvisvar sinnum á dag + klaritromýcín 500 mg tvisvar sinnum á dag og amoxýcillin 1 g tvisvar sinnum á dag.

Skert starfsemi nýrna eða lifrar

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.
Sjá kafla 4.4 hvað varðar notkun rabeprazólnatríums handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Rabeprazol Actavis handa börnum vegna þess að reynsla af notkun handa þessum hópi er ekki fyrir hendi.

Lyfjagjöf

Fyrir ábendingar þar sem lyfið er tekið einu sinni á dag á að taka Rabeprazol Actavis töflur á morgnana, fyrir mat. Þó að hvorki hafi verið sýnt fram á hvenær dagsins lyfið er tekið inn né að fæðuneysla hafi áhrif á virkni þess þá bætir slík notkun meðferðarfylgni.

Aðvara skal sjúklinga um að tyggja hvorki né mylja töflurnar heldur 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 með barn á brjósti mega ekki nota Rabeprazol Actavis (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Minnkun sjúkdómseinkenna við meðferð með rabeprazólnatríum útilokar ekki illkynja sjúkdóm í maga eða vélinda. Þess vegna á að útiloka illkynja sjúkdóm áður en meðferð með rabeprazólnatríum er hafin.

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

Ekki er hægt að útiloka krossofnæmi við aðra prótónpumpuhemla (PPI) eða afleiður benzimidazóls.

Aðvara skal sjúklinga um að tryggja hvorki né mylja töflurnar heldur gleypa þær í heilu lagi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Rabeprazol Actavis handa börnum vegna þess að reynsla af notkun handa þessum hópi er ekki fyrir hendi.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðmeinum (blóðflagnafæð og daufkyrningafæð). Í flestum tilvikum, þar sem ekki var hægt að skilgreina annan orsakavald, voru tilvikin einföld og gengu til baka þegar meðferð með rabeprazóli var hætt.

Óeðlileg lifrarentím hafa komið fram í klínískum rannsóknum og einnig hefur verið greint frá óeðlilegum lifarentímum eftir markaðssetningu. Í flestum tilvikum, þar sem ekki var hægt að skilgreina annan orsakavald, voru tilvikin einföld og gengu til baka þegar meðferð með rabeprazóli var hætt.

Engin merki um marktæk öryggisvandamál tengdum lyfinu komu fram í rannsókn hjá sjúklingum með væga til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi samanborið við viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarstarfsemi, og báðir hóparnir voru sambærilegir hvað varðar aldur og kyn. Vegna þess að ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun rabeprazólnatríums handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er þeim sem ávísa lyfinu ráðlagt að gæta varúðar þegar meðferð með rabeprazólnatríum er fyrst hafin hjá slíkum sjúklingum.

Ekki er mælt með samhliðanotkun atazanavírs og rabeprazólnatríums (sjá kafla 4.5).

Meðferð með prótónpumpuhemlum, þ.m.t. rabeprazólnatríum, getur hugsanlega aukið hættu á sýkingum í meltingarvegi, s.s. *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile* (sjá kafla 5.1).

Beinbrot

Prótónpumpuhemlar, einkum ef þeir eru notaðir í háum skömmtum og í langan tíma (>1 ár), geta valdið dálíftilli aukinni hættu á beinbrotum í mjöðm, úlnlið og hrygg, aðallega hjá öldruðum eða þegar aðrir þekktir áhættuþættir eru til staðar. Áhorfsrannsóknir gefa til kynna að prótónpumpuhemlar geta aukið heildaráhættu á beinbroti um 10-40%. Eitthvað af þessari auknu áhættu gæti verið vegna annarra áhættuþátta. Sjúklingar sem eru í hættu á að fá beinþynningu ættu að fá meðhöndlun í samræmi við núverandi klínískar leiðbeiningar og ættu að taka inn nægilegt magn af D vítamíni og kalsíum.

Blóðmagnesíumlækkun

Greint hefur verið frá alvarlegri blóðmagnesíumlækkun hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með prótónpumpuhemlum eins og rabeprazólnatríum í a.m.k. þrjú mánuði og í flestum tilvikum eitt ár. Alvarleg einkenni blóðmagnesíumlækkunar svo sem þreyta, kalkstjarfi (tetany), óráð, krampar, sundl og hjartsláttartruflanir í sleglum geta komið fram, en í upphafi er hættu á að þau greinist ekki vegna þess að þau geta verið lúmsk. Hjá flestum sjúklingum sem hafa orðið fyrir áhrifum gekk blóðmagnesíumlækkunin til baka eftir að magnesíumuppbót var gefin og meðferðinni með prótónpumpuhemlinum hætt.

Hjá sjúklingum sem búist er við að verði á langvinnri meðferð eða sem taka prótónpumpuhemla með digoxíni eða lyfjum sem geta valdið blóðmagnesíumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum), skal heilbrigðisstarfsfólk íhuga að mæla magnesíumþéttni áður en meðferð með prótónpumpuhemli er hafin og reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Samhliðanotkun á rabeprazoli með metótrexati

Birtar rannsóknaniðurstöður benda til að samhliðanotkun prótónpumpuhemla með metótrexati (einkum í stórum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun metótrexats) geti aukið magn og lengt tíma aukins styrks metótrexats í sermi og/eða umbrotsefnis þess, sem hugsanlega getur leitt til metótrexateitrunar. Við háskammtgjöf metótrexats mætti hugleiða að hættu meðferð með prótónpumpuhemlinum tímabundið hjá sumum sjúklingum.

Áhrif á frásög B12 vítamíns

Eins og á við um öll lyf sem blokka sýru getur rabeprazólnatríum minnkað frásög á B12 vítamíni (cyanocobalamin) vegna saltsýruskorts eða sýruþurrðar. Þetta skal haft í huga hjá sjúklingum með skerta geymslugetu eða á langtímameðferð með áhættuþætti skerts frásogs B12 vítamíns eða ef viðkomandi klínísk einkenni koma fram.

Meðalbráður húðhelluroði (subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE))

Prótónpumpuhemlar tengjast mjög sjaldgæfum tilvikum um meðalbráðan 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 heilbrigðisstarfsmaðurinn íhuga að hætta meðferð með Rabeprazol Actavis. Hafi meðalbráður húðhelluroði komið fram við fyrri meðferð með prótónpumpuhemli getur verið aukin hætt á að meðalbráður húðhelluroði komi fram við meðferð með öðrum prótónpumpuhemlum.

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.

Áhrif á niðurstöður rannsókna

Hækkuð gildi Chromogranins A (CgA) geta haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum. Til að koma í veg fyrir þessi áhrif skal stöðva meðferð með Rabeprazol Actavis 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.

Hjálparefni

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rabeprazólnatríum veldur mikilli og langvarandi hömlun á seytingu magasýru. Fram geta komið milliverkanir við lyf sem eru háð sýrustigi varðandi frásög. Samhliða notkun rabeprazólnatríums og ketókónazóls eða ítrakónazóls getur leitt til verulegrar lækkunar á plasmabéttni þessara sveppalyfja. Því getur þurft að fylgjast með hverjum sjúklingi til að ákveða hvort nauðsynlegt sé að breyta skammti þegar ketókónazól eða ítrakónazól eru notuð samhliða rabeprazólnatríum.

Í klínískum rannsóknum voru sýrubindandi lyf notuð samhliða rabeprazólnatríum og í sértækri rannsókn á lyfjamilliverkunum komu ekki fram neinar milliverkanir við sýrubindandi lyf á fljótandi formi.

Samhliða notkun atazanavírs 300 mg/ritonavírs 100 mg með omeprazóli (40 mg einu sinni á dag) eða atazanavírs 400 mg með lansoprazóli (60 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til talsverðrar minnkunar á útsetningu atazanavírs. Frásög atazanavírs er háð sýrustigi. Jafnvel þótt það hafi ekki verið rannsakað er búist við sambærilegum niðurstöðum hjá öðrum prótónpumpuhemlum. Því skal ekki að gefa prótónpumpuhemla, þar á meðal rabeprazól, samhliða atazanavíri (sjá kafla 4.4).

Metótrexat

Skýrslur um sjúkdómstilfelli, birtar lyfjahvarfarannsóknir á þýði og afturvirkar greiningar benda til að samhliðagjöf prótónpumpuhemla og metótrexats (aðallega í stórum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun metótrexats) geti aukið magn og lengt tíma aukins styrks metótrexats í sermi og/eða umbrots-efnis þess, hydroxymetótrexats. Þó hafa engar beinar rannsóknir á lyfjamilliverkunum prótónpumpuhemla og metótrexats verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi við notkun rabeprazóls handa þunguðum konum. Rannsóknir á æxlun, gerðar á rottum og kanínum, hafa hvorki leitt í ljós raskanir á frjósemi né fósturskaða af völdum rabeprazólnatríums, en lítið eitt af lyfinu berst yfir fylgju hjá rottum. Þungaðar konur mega ekki nota Rabeprazol Actavis.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort rabeprazólnatríum skilst út í brjóstamjólki. Engar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti hafa verið gerðar. Rabeprazólnatríum skilst þó út í mjólkurkirtlum rotta. Því eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Rabeprazol Actavis.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa og aukaverkana er ólíklegt að rabeprazólnatríumskerði hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef árvekni verður minni vegna syfju er þó ráðlegt að forðast akstur og stjórnun flókins vélbúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

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

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað.

Tíðnin er skilgreind sem: 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 fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Ekki þekkt |
|--|----------|------------|---|----------------------|--|
| <i>Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra</i> | Sýking | | | | |
| <i>Blóð og eitlar</i> | | | Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð Hvítfrumna- fjölgun | | |
| <i>Ónæmiskerfi</i> | | | Ofnæmi ^{1,2} | | |
| <i>Efnaskipti og næring</i> | | | Lystarleysi | | Blóðnatríum- lækkun Blóð- magnesium- lækkun ⁴ |

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Ekki þekkt |
|--|---|--|---|--|--|
| <i>Geðræn vandamál</i> | Svefnleysi | Taugaóstyrkur | Punglyndi | | Rugl |
| <i>Taugakerfi</i> | Höfuðverkur Sundl | Svefnhöfgi | | | |
| <i>Augu</i> | | | Sjóntruflanir | | |
| <i>Æðar</i> | | | | | Bjúgur á útlimum |
| <i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i> | Hósti Kokbólga Nefslímu- bólga | Berkjubólga Skútabólga | | | |
| <i>Meltingarfæri</i> | Niðurgangur Uppköst Ógleði Kviðverkir Hægðatregða Vindgangur Kirtilsepar (góðkynja) í magabotni | Meltingar- truflanir Munnþurrkur Ropi | Magabólga Munnbólga Truflanir á bragðskyni | | Smásæ ristil- bólga |
| <i>Lifur og gall</i> | | | Lifrabólga Gula Gallheilakvilli ³ | | |
| <i>Húð og undir- húð</i> | | Útbrot Roðapöt ² | Kláði Sviti Blöðruviðbrögð ² | Regnboga- roðasótt, Eitrunardrep- los húðþekju, Stevens- Johnson heilkenni | Meðalbráður húðhelluroði ⁴ |
| <i>Stoðkerfi, stoðvefur, bein</i> | Óskilgreindir verkir Bakverkir | Vöðvaþrautir Sinadráttur í fótum Liðverkir Beinbrot í mjöðm, úlnlið eða hrygg ⁴ | | | |
| <i>Nýru og þvag- færi</i> | | Þvagfærasýk- ingar | Millivefsnýrna- píplubólga (sem getur ágerst og valdið nýrnabilun) | | |
| <i>Æxlunarfæri og brjóst</i> | | | | | Brjóst- stækkun hjá karlmönnum |
| <i>Almennar aukaverkanir og auka- verkanir á í- komustað</i> | Þróttleysi Flensulík ein- kenni | Brjóstverkur Kuldahrollur Hiti | | | |
| <i>Rannsóknar- niðurstöður</i> | | Hækkuð lifrarensím ³ | Þyngdaraukning | | |

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

2. Roðapot, blöðruviðbrögð og ofnæmisviðbrögð hafa yfirleitt gengið til baka eftir að meðferð er hætt.
3. Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um gallheilakvilla hjá sjúklingum með undirliggjandi skorpu- lifur. Þegar meðferð með rabeprazólnatríumer hafin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrar- starfsemi 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 Ofskömmtun

Reynsla hingað til af ofskömmtun af ásettu ráði eða fyrir slysi er takmörkuð. Stærsti skammtur sem vitað er að sjúklingur hafi fengið hefur ekki verið stærri en 60 mg tvisvar sinnum á dag eða 160 mg einu sinni á dag. Áhrifin eru almennt óveruleg, koma fram sem dæmigerðar aukaverkanir og ganga til baka án frekari læknaaðgerða. Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Rabeprazólnatríum er mjög mikið pró- teinbundið og því er ekki unnt að fjarlægja það með skilun. Eins og við aðra ofskömmtun á að veita meðferð í samræmi við einkenni og almenna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Meltingarfæra- og efnaskiptalyf, lyf gegn sársjúkdómi og maga- og vélindis bakflæði, prótónpumpuhemlar.

ATC flokkur: A02BC04

Verkunarháttur

Rabeprazólnatríum tilheyrir flokki andseytandi efna, benzimidazolafleiða, sem hafa hvorki andkólín- virka né H₂ histaminblokkandi eiginleika, en bæla seytingu magasýru með sértækri hömlun á H⁺/K⁺-ATPasa ensíminu (sýru- eða prótónpumpun). Áhrif eru skammtaháð og leiða til hömlunar á bæði grunn- og örvaðri sýrulosun, óháð áreiti. Dýrarannsóknir benda til þess að eftir gjöf, hverfi rabeprazólnatríum hratt bæði úr plasma og magaslímhúð. Rabeprazól er veikur basi og frásogast því hratt eftir alla skammta og safnast í súrt umhverfi hvirfilfrumna (parietal cells). Rabeprazól tengist prótónu og myndar virkt súlfónamíðform og hvarfast svo við aðgengilegt cystein á prótónpumpunni.

Verkun og öryggi

Andseytandi virkni

Eftir inntöku 20 mg skammts af rabeprazólnatríum hefst andseytandi verkun innan einnar klst., há- marksáhrif koma fram innan 2-4 klst. Hömlun á grunnlosun sýru 23 klst. eftir fyrsta skammt af rabeprazólnatríum er 69% og 82% á fæðuörvaðri sýrulosun og hömlun helst í allt að 48 klst. Hamlandi áhrif rabeprazólnatríums á sýrulosun aukast dálítið með endurtekinni skömmtun einu sinni á dag. Jafn- vægi á hömlun næst eftir þrjá daga. Þegar notkun lyfsins er hætt, verður seytingarvirkni eðlileg á 2-3 dögum.

Minnkuð magasýra af ýmsum orsökum, þar með talið vegna prótónpumpuhemla eins og rabeprazóls, eykur fjölda baktería sem eru venjulega til staðar í meltingarveginum. Meðferð með prótónpumpu- hemlum getur hugsanlega aukið hættuna á sýkingum í meltingarvegi eins og *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

Áhrif á gastrin í sermi

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar meðhöndlaðir einu sinni á dag með 10 mg eða 20 mg af rabeprazólnatríum í allt að 43 mánuði. Gastrínþéttni 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 rabeprazól eða sambærilega meðferð í allt að 8 vikur hafa ekki greinst vefjafræðilegar breytingar á ECL frumum, breytingar á magabólguþingi, tíðni magavísunar (atrophic gastritis), vefjaummyndun í þörmum (intestinal metaplasia) eða dreifingu *H. pylori* sýkinga. 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 rabeprazólnatríums á miðtaugakerfi, hjarta- og æðakerfi og öndunarfæri. Rabeprazólnatríum sem gefið var með inntöku í 20 mg skömmtum í 2 vikur, hafði engin áhrif á starfsemi skjaldkirtils, kolvetnaefnaskipti eða blóðþéttni kalkkirtilhormóns, kortisóls, estrogens, testosterons, prólaktíns, colecystokiníns, secretíns, glukagons, FSH, LH, reníns, aldosteróns og vaxtarhormóns.

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum hafa sýnt að rabeprazólnatríum hefur ekki klínískt marktækar milliverkanir við amoxicillin. Rabeprazól hefur hvorki neikvæð áhrif á plasmaþéttni amoxýcillíns né klaritrómýcíns þegar þessi lyf eru notuð samtímis 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 viðmiðunarbils.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á rabeprazólnatríum 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 rabeprazólnatríum hjá öllum undirhópum barna við meðferð á Zollinger-Ellison heilkenni, skei-fugarnarsári og magasári (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Rabeprazol Actavis er rabeprazólnatríum á formi sýrupolinna taflna. Þetta lyfjaform er nauðsynlegt vegna þess að rabeprazól er óstöðugt í sýru. Frásog rabeprazóls hefst þess vegna ekki fyrr en taflan fer úr maga. Frásog er hratt, hámarksþéttni rabeprazóls kemur fram um 3,5 klst. eftir 20 mg skammt. Hámarksþéttni (C_{max}) rabeprazóls í plasma og flatarmál undir þéttiferli (AUC) eru línuleg á skammtabilinu 10 mg til 40 mg. Nýting (absolute bioavailability) eftir inntöku 20 mg skammts (samanborið við gjöf í bláæð) er um 52% aðallega vegna umbrota áður en lyfið dreifist um líkamann. Auk þess virðist aðgengi ekki aukast við endurtekna gjöf. Hjá heilbrigðum einstaklingum er helmingunartími um ein klst. (frá 0,7 til 1,5 klst.) og heildarúthreinsun í líkamanum er áætluð 283 ± 98 ml/mín. Engin klínísk

milliverkun við fæðu sem skiptir máli kom fram. Hvorki matur né sá tími dagsins sem lyfið er gefið hefur áhrif á frásog rabeprazólnatríums.

Dreifing

Rabeprazól er um 97% bundið plasmapróteinum í mönnum.

Umbrot

Eins og önnur lyf í flokki prótónpumpuhemla umbrotnar rabeprazólnatríum fyrir tilstilli cytókrom P450 (CYP 450) lyfjaumbrotakerfis lifrar. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrýmisögnum úr mönnum benda til þess að rabeprazólnatríum sé umbrotið af ísóensímum CYP450 (CYP2C19 og CYP3A4). Í þessum rannsóknum hvorki virkjaði né hamlaði rabeprazóli CYP3A4 við plasmabéttni sem gera má ráð fyrir hjá mönnum; og jafnvel þó að *in vitro* rannsóknir séu ekki alltaf forspá þess sem gerist *in vivo* benda þessar niðurstöður til þess að ekki sé að vænta milliverkana á milli rabeprazóls og ciclosporins. Hjá mönnum eru thioeter (M1) og karboxýlsýra (M6) aðalumbrotsefni í plasma auk sulfons (M2), desmetýlthioeters (M4) og merkaptúrsýruafleiðu (M5) sem eru lítilvæg umbrotsefni sem greinast í minna mæli. Einungis desmetýl umbrotsefnið (M3) hefur lítills háttar andseytingarvirgni, en er ekki til staðar í plasma.

Brotthvarf

Eftir einn inntekinn 20 mg skammt af ¹⁴C-merktu rabeprazólnatríum, var ekkert óbreytt lyf skilið út í þvagi. Brotthvarf um 90% af skammtinum varð í þvagi aðallega sem tvö umbrotsefni: merkaptúrsýruafleiða (M5) og karboxýlsýra (M6), ásamt tveimur óþekktum umbrotsefnum. Afgangur skammtsins kom fram í hægðum.

Kyn

Ef tekið er tillit til líkamspýngdar og hæðar er enginn marktækur munur á lyfjahvarfagildum milli kynja eftir einn 20 mg skammt af rabeprazólnatríum.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með stöðuga nýrnabilun á lokastigi sem þurfa reglulega blóðskilun (úthreinsun kreatínins ≤ 5 ml/mín./1,73 m²), var dreifing rabeprazóls mjög svipuð og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Gildi AUC og C_{max} hjá þessum sjúklingum voru um 35% lægri en samsvarandi gildi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími rabeprazóls var að meðaltali 0,82 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 0,95 klst. hjá sjúklingum meðan á blóðskilun stóð og 3,6 klst. eftir skilunina. Úthreinsun lyfsins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma sem þurftu reglulega blóðskilun var um tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir einn 20 mg skammt af rabeprazóli hjá sjúklingum með langvinna vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi var AUC tvöfalt og helmingunartími rabeprazóls jókst 2-3 falt samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Þó hafði AUC einungis aukist 1,5 falt eftir 20 mg dagsskammt í 7 daga og C_{max} einungis 1,2 falt. Helmingunartími rabeprazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi var 12,3 klst. samanborið við 2,1 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Lyfhrifasvörun (stýring á magasýrustigi) í hópnum tveimur var klínískt sambærileg.

Aldraðir

Brotthvarfshraði rabeprazóls var heldur lægri hjá öldruðum. Eftir 7 daga á 20 mg dagsskammti af rabeprazólnatríum u.þ.b. tvöfaldaðist AUC og C_{max} jókst um 60% og t_{1/2} jókst um nær 30% samanborið við yngri, heilbrigða sjálfboðaliða. Engin merki uppsöfnunar á rabeprazóli komu þó fram.

CYP2C19 fjölbreytni

Eftir 20 mg dagsskammt af rabeprazoli í 7 daga var AUC um 1,9 sinnum stærra hjá þeim sem eru með hæg CYP2C19 umbrot samanborið við þá sem eru með hröð umbrot og $t_{1/2}$ um 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 tvíræðna niðurstaðna. Prófanir á eitilfrumlínu 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:

Póvidon

Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi

Létt magnesíumoxíð

Mannítól (E421)

Magnesíumsterat

Undirhúð:

Etýlsellulósi

Létt magnesíumoxíð

Sýruhúð:

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða

Pólýsorbit 80

Natríumlárýlsúlfat

Própýlenglýkól

Rautt járnnoxíð (E172) (aðeins í 10 mg töflunum)

Gult járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkningar: Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Töfluílát: Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið ílátíð vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (ál-OPA-PVC/ál)

Töfluílát (HDPE) með plastloki (LPDE) og þurrkefni.

Töfluílát (HDPE) með skrúflöki úr plasti með þurrkefni.

Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 og 120 töflur.

Töfluílát: 30, 100 og 250 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyriræli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/10/019/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. september 2010.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. ágúst 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. september 2023.