

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rabeprazol Krka 10 mg magasýruþolnar töflur.

Rabeprazol Krka 20 mg magasýruþolnar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Rabeprazol Krka 10 mg magasýruþolnar töflur

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

Rabeprazol Krka 20 mg magasýruþolnar töflur

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.

10 mg magasýruþolin tafla er appelsínugul-bleik, tvíkúpt, kringlótt tafla með skálaga brúnum, þvermál töflu er u.þ.b. 5,7 mm.

20 mg magasýruþolin tafla er ljósgulbrún, tvíkúpt, kringlótt tafla, þvermál töflu er u.þ.b. 7,2 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rabeprazol Krka magasýruþolnar töflur eru ætlaðar til meðferðar við:

- Virku skeifugarnarsári.
- Virku góðkynja magasári.
- Einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda, með fleiðrum eða sárum.
- Langtíma meðferð við bakflæðissjúkdómi í vélinda (viðhaldsmeðferð).
- Meðferð við einkennum miðlungi mikils til alvarlegs bakflæðissjúkdóms í vélinda.
- Zollinger-Ellison heilkenni.
- Til að uppræta *Helicobacter pylori* hjá sjúklingum með ætisár ásamt viðeigandi sýklalyfjameðferð. Sjá kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir/aldraðir:

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

Flestir sjúklingar með virkt skeifugarnarsár 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. Sumir sjúklingar geta hins vegar þurft sex vikna meðferð til viðbótar

til að ná bata.

Einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda með fleiðrum eða sárum: Ráðlagður skammtur til inntöku við þessum sjúkdómi er 20 mg, sem taka skal einu sinni á dag í fjórar til átta vikur.

Langtíma meðferð við bakflæðissjúkdómi í vélinda (viðhaldsmeðferð): Við langtíma meðferð má nota viðhaldsskammt af Rabepazol Krka 20 mg eða 10 mg einu sinni á dag í samræmi við svörun sjúklings.

Meðferð við einkennum miðlungi mikils til alvarlegs bakflæðissjúkdóms í vélinda: 10 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem ekki eru með vélindabólgu. Ef ekki næst stjórn á einkennum á fjórum vikum skal rannsaka sjúklinginn nánar. Þegar einkennin hafa gengið til baka má meðhöndla einkenni sem koma fram að nýju með notkun 10 mg á dag eftir þörfum.

Zollinger-Ellison heilkenni: Ráðlagður upphafsskammtur hjá fullorðnum er 60 mg einu sinni á dag. Skammtinn má auka smám saman upp í 120 mg/dag samkvæmt þörfum hvers sjúklings. Gefa má stakan dagsskammt allt að 100 mg/dag. 120 mg skammti getur þurft að skipta niður í 60 mg tvisvar á dag. Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínísk þörf er á.

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

Rabepazol Krka 20 mg tvisvar á dag + clarithromycin 500 mg tvisvar á dag og amoxicillin 1 g tvisvar á dag.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi: Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Sjá kafla 4.4 „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ varðandi notkun Rabepazol Krka hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Rabepazol Krka hjá börnum, þar sem engin reynsla er af notkun þess hjá þessum hópi.

Lyfjagjöf

Fyrir ábendingar þar sem lyfið er tekið einu sinni á dag skal taka Rabepazol Krka töflur að morgni, fyrir mat; og þó að hvorki hafi verið sýnt fram á að það hvenær dagsins lyfið er tekið inn eða fæðuneysla hafi áhrif á virkni rabepazolnatríums, auðveldar þessi meðferðaráætlun meðferðarheldni.

Sjúklinga skal vara við því að tyggja eða mylja Rabepazol Krka töflur, heldur skal gleypa þær í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

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

Meðganga og brjóstagjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þó einkenni svari meðferð með rabepazolnatríum útilokar það ekki að um illkynja sjúkdóm í maga eða vélinda sé að ræða. Því skal útiloka möguleika á illkynja sjúkdómi áður en meðferð með Rabepazol Krka er hafin.

Sjúklingar í langtíma meðferð (sérstaklega þeir sem eru í meðferð í meira en eitt ár) skulu vera undir reglulegu eftirliti.

Ekki er hægt að útiloka hættu á krosssofnæmisviðbrögðum við afleiður benzimidazola.

Sjúklinga skal vara við því að tyggja hvorki né mylja Rabeprazol Krka töflur, heldur skulu gleypa þær í heilu lagi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Rabeprazol Krka hjá börnum, þar sem engin reynsla er af notkun þess 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.

Frávik í lifrarensímum 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 hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga á sama aldri og af sama kyni. Þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi er læknum hins vegar ráðlagt að gæta varúðar þegar meðferð með Rabeprazol Krka er hafin í fyrsta skipti.

Ekki er mælt með samtímis notkun atazanavirs og Rabeprazol Krka (sjá kafla 4.5).

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

Tilkynnt hefur verið um verulega blóðmagnésíumlækkun hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með prótónpumpuhemlum, eins og rabeprazoli, í a.m.k. þrjá mánuði og í flestum tilvikum eitt ár. Alvarleg einkenni blóðmagnésíumlækkunar, s.s. þreyta, kalkstjarfi (tetany), óráð, krampar, sundl og taktruflanir í sleglum geta komið fram, en í upphafi er hættu á að þau greinist ekki þar sem þau geta verið falin. Hjá flestum sjúklingum, sem hafa orðið fyrir áhrifum, gekk blóðmagnésíumlækkunin til baka eftir að magnésíumuppbót var gefin og meðferð með prótónpumpuhemlinum hætt. Hjá sjúklingum sem búist er við að verði á langvinnri meðferð eða sem nota prótónpumpuhemla með digoxini eða lyfjum sem geta valdið blóðmagnésíumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum), skal heilbrigðisstarfsfólk íhuga að mæla þéttni magnésíums áður en meðferð með prótónpumpuhemli er hafin og reglulega á meðan á henni stendur.

Prótónpumpuhemlar, einkum ef þeir eru notaðir í stórum skömmtum og í langan tíma (>1 ár), geta aukið hættu á mjaðmar-, úlnliðs-, og hryggbrotum lítils háttar, 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 ættu að fá meðhöndlun í samræmi við núverandi klínískar leiðbeiningar og taka inn fullnægjandi magn af D-vítamíni og kalsíum.

Samhliða notkun rabeprazols með methotrexati

Þær rannsóknaniðurstöður sem birtar hafa verið í ritrýndum tímaritum benda til að samhliða notkun prótónpumpuhemla með methotrexati (einkum í stórum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun methotrexats) geti aukið þéttni og lengt tíma aukinnar þéttni methotrexats í sermi og/eða umbrotsefnis þess, sem hugsanlega getur leitt til methotrexat eitrunar. Við gjöf stórra skammta af methotrexati mætti íhuga að hætta meðferð með prótónpumpuhemlinum tímabundið hjá sumum sjúklingum.

Áhrif á frásög B12 vítamíns

Eins og á við um öll sýruhamlandi getur rabeprazolnatriúm skert frásög B12 vítamíns (cyanocobalamíns) vegna saltsýruskortis eða saltsýruleysis. Þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum með skertan líkamsforða eða áhættuþætti tengdu skertu frásögsi B12 vítamíns við langtímameðferð 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 fylgja liðverkir, skal sjúklingurinn tafarlaust leita læknaaðstoðar og skal heilbrigðisstarfsmaðurinn íhuga að hætta meðferð með Rabeprazol Krka. 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 Chromogranín A (CgA) getur haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum. Til að koma í veg fyrir þessi áhrif skal stöðva meðferð með Rabeprazol Krka 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.

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Rabeprazolnatriúm veldur mikilli og langvarandi hömlun á seytingu magasýru. Fram geta komið milliverkanir við lyf sem eru háð sýrustigi varðandi frásög. Samhliða gjöf rabeprazolnatriúms og ketoconazols eða itraconazols getur valdið verulegri lækkun á plasmabéttni þessara sveppalyfja. Því þarf að hafa eftirlit með hverjum sjúklingi til að meta hvort skammtaaðlögun sé nauðsynleg þegar ketoconazol eða itraconazol eru tekin samhliða Rabeprazol Krka.

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

Samtímis notkun atazanavirs 300 mg/ritonavirs 10 mg og omeprazols (40 mg einu sinni á dag) eða atazanavirs 400 mg og lansoprazols (60 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetningu fyrir atazanaviri verulega. Frásög atazanavirs er háð sýrustigi. Þó það hafi ekki verið rannsakað er búist við sömu niðurstöðu fyrir aðra prótónpumpuhemla. Því skal ekki gefa prótónpumpuhemla, þ.m.t. rabeprazol, samtímis atazanaviri (sjá kafla 4.4).

Methotrexat

Skýrslur um sjúkdómstillfelli, birtar lyfjahvarfarannsóknir gerðar á mönnum og afturvirkar greiningar benda til að samhliða gjöf prótónpumpuhemla og methotrexats (aðallega í stórum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun methotrexats) geti aukið þéttni og lengt tíma aukinnar þéttni methotrexats í sermi og/eða umbrotsefnis þess, hydroxymethotrexats. Þó hafa engar beinar rannsóknir á lyfjamilliverkunum prótónpumpuhemla og methotrexats verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi við notkun rabeprazols hjá þunguðum konum. Rannsóknir á æxlun, gerðar á rottum og kaninum, hafa hvorki leitt í ljós röskun á frjósemi né fósturskaða af völdum rabeprazolnatríums, en lítið eitt af lyfinu berst yfir fylgju hjá rottum. Ekki má nota Rabeprazol Krka á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort rabeprazolnatríum berst í brjóstamjólk. Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá konum með barn á brjósti. Rabeprazol natríum er þó skilið út í mjólk hjá rottum. Því eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Rabeprazol Krka.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa og aukaverkanamynsturs er ólíklegt að Rabeprazol Krka 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

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum samanburðarrannsóknum með rabeprazoli voru höfuðverkur, niðurgangur, kviðverkur, þröttleysi, vindgangur, útbrot og munnþurrkur. Flestar aukaverkana sem komu fram í klínískum rannsóknum voru vægar eða miðlungi alvarlegar og skammvinnar.

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

Tíðni 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 ($\leq 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	sýking				
Blóð og eitlar			daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, hvítfrumnafjölgun		
Ónæmiskerfi			ofnæmi ^{1,2}		
Efnaskipti og næring			lystarleysi		blóðnatríum-lækkun, blóðmagnesíum-lækkun (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál	svefnleysi	taugaóstyrkur	þunglyndi		rugl
Taugakerfi	höfuðverkur, sundl	svefnhöfgi			

Augu			sjóntruflanir		
Æðar					bjúgur á útlimum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	hósti, kokbólga, nefslímu-bólga	berkjubólga, skútabólga			
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur, hægðatregða, vindgangur, kirtilsepar (góðkynja) í magabotni	meltingar-truflanir, munnþurrkur, ropar	magabólga, munnbólga, bragðskynstruflun		smásæristilbólga
Lifur og gall			lifrabólga, gula, lifrarheilakvilli ³		
Húð og undirhúð		útbrot, roðapot ²	kláði, sviti, blöðruviðbrögð ²	regnbogaroði, eitrunardrep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni	meðalbráður húðhelluroði (sjá kafla 4.4)
Stoðkerfi og stoðvefur	ósértækur verkur, bakverkur	vöðvaverkir, sinadráttur í fótum, liðverki mjaðmar-, úlnliðs- eða hryggbrót (sjá kafla 4.4)			
Nýru og þvaghæri		þvaghæra-sýking	millivefs-nýrnapiþubólga (sem getur ágerst og valdið nýrnabilun)		
Æxlunarfæri og brjóst					brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þróttleysi, influensulíkur sjúkdómur	brjóstverkur, kuldahrollur, hiti			
Rannsóknaniðurstöður		hækkun lifrarendíma ³	þyngdaraukning		

¹ Þ.m.t. þroti í andliti, lágþrýstingur og mæði

² Roðapot, blöðruviðbrögð og ofnæmisviðbrögð hafa yfirleitt gengið til baka eftir að meðferð er hætt.

³ Mjög sjaldan hefur verið greint frá lifrarheilakvilla hjá sjúklingum með undirliggjandi skorpulifur. Þegar meðferð með Rabeprazol Krka er hafin hjá sjúklingum með verulega skerta í lifrarstarfsemi er ráðlagt að gæta varúðar (sjá kafa 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 Lyfjastofnunnar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi ofskömmun af ásettu ráði eða fyrir slysi. Stærsti skammtur sem vitað er 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 lækisfræðilegra inngripa. Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Rabeprazolnatrium mjög mikið próteinbundið og því ekki hægt að fjarlægja það með skilun. Eins og við alla ofskömmun skal meðferð vera einkennabundin og beita skal almennri stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við maga- og skeifugarnarsári og vélindabakflæði, prótónpumpuhamlar, ATC flokkur: A02BC04

Verkunarháttur

Rabeprazolnatrium tilheyrir flokki andseytandi efna, benzimidazólafleiða, sem hafa hvorki andkólínvirka né H₂ histamínblokkandi eiginleika, en bæla seytingu magasýru með sértækri hömlun á H⁺/K⁺-ATPasa ensíminu (sýru- eða prótónpumpunni). Áhrifin eru skammtaháð og leiða til hömlunnar á bæði grunn- og örvaðri sýrulosun, óháð áreiti. Dýrarannsóknir benda til þess að eftir lyfjagjöf hverfi rabeprazolnatrium hratt úr bæði plasma og slímhúð í maga. Rabeprazol er veikur basi og frásogast því hratt eftir alla skammta og safnast upp í súru umhverfi saltsýrufrumna (parietal cells). Rabeprazol er umbreytt í virkt sulfónamíðform með tengingu við prótónu og hvarfast síðan við aðgengilegt cýstein á prótónpumpunni.

Lyfhrif

Hömlun á sýrulosun: Eftir inntöku 20 mg skammts af rabeprazolnatrium hefst hömlun á sýrulosun innan einnar klst. og hámarksáhrif koma fram innan 2-4 klst. Hömlun á grunnlosun sýru 23 klst. eftir fyrsta skammt af rabeprazolnatrium er 69% og 82% á fæðuörvaðri sýrulosun og hömlun varir í allt að 48 klst. Hamlandi áhrif rabeprazolnatriums á sýrulosun aukast svolítið við endurtekna skömmun einu sinni á dag og nær jafnvægi eftir þrjá daga. Þegar notkun lyfsins er hætt verður sýruseyting eðlileg á 2 til 3 dögum.

Minnkað sýrustig í maga af hvaða orsök sem er, þ.m.t. vegna prótónpumpuhamla eins og rabeprazols, eykur fjölda baktería sem venjulega eru til staðar í meltingarvegi. Meðferð með prótónpumpuhamlum getur hugsanlega aukið hættu á sýkingum í meltingarvegi, s.s. vegna *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

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

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

Meðan á meðferð stendur með lyfjum sem hindra seytingu eykst magn gastríns í sermi sem viðbrögð

við minnkaðri seytingu á magasýrum. Gildi C_{gA} hækkar einnig vegna minnkaðrar magasýru. Hækkað gildi C_{gA} getur haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum.

Aðgengileg birt sönnunargögn benda til þess að hætta skuli notkun prótónpumpuhemla fimm dögum til tveimur vikum fyrir C_{gA} mælingar. Það er til þess að gefa C_{gA} gildum, sem getur verið hækkuð vegna meðferðar með prótónupumpuhemlum, tíma til að lækka aftur svo það verði innan viðmiðunarbils.

Önnur áhrif: Hingað til hafa ekki sést altæk (systemic) áhrif rabeprazolnatríums í miðtaugakerfi, hjarta- og æðakerfi eða í öndunarfærum. Rabeprazolnatríum sem gefið var í 20 mg skömmtum til inntöku í 2 vikur hafði engin áhrif á starfsemi skjaldkirtils, kolvetnaefnaskipti eða blóðþéttni kalkkirtilhormóns, cortisol, estrogens, testosterons, prolaktins, colecystokinins, secretins, glucagons, eggbúsörvandi hormóns (FSH), gulbúsörvandi hormóns (LH), renins, aldosterons eða vaxtarhormóns.

Klínísk verkun og öryggi

Í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum hefur rabeprazolnatríum ekki reynst hafa klínískt marktækar milliverkanir við amoxicillin. Rabeprazol lækkar hvorki þéttni amoxicillins né clarithromycins í plasma þegar þessi lyf eru notuð samtímis í þeim tilgangi að uppræta sýkingu af völdum *H. pylori* í efri hluta meltingarfæra.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög: Rabeprazol Krka er sýruþolið (magasýruþolið) töfluform af rabeprazolnatríum. Þetta form er nauðsynlegt því rabeprazol er óstöðugt í sýru. Frásög rabeprazols hefst því ekki fyrr en eftir að taflan fer úr maga. Frásög er hratt, hámarksþéttni rabeprazols í plasma næst u.þ.b. 3,5 klst. eftir töku 20 mg skammts. 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 klst.) 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 rabeprazolnatríums.

Dreifing: Rabeprazol er um 97% bundið plasmapróteinum hjá mönnum.

Umbrot og brothvarf: Eins og við á um aðra prótónpumpuhemla er rabeprazolnatríum umbrotið fyrir tilstilli cytochro P450 (CYP450) umbrotskerfisins í lifur. *In vitro* rannsóknir með lifrarfrymisögnum úr mönnum benda til þess að rabeprazolnatríum sé umbrotið af CYP450 ísóensímum (CYP2C19 og CYP3A4). Í þessum rannsóknum virkjaði rabeprazol hvorki né hindraði 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 thioether (M1) og karboxýlsýra (M6) aðalumbrotsefni í plasma auk súlfóns (M2), desmetýlthioethers (M4) og merkaptúrsýru afleiðu (M5), sem eru lítilvæg umbrotsefni sem greinast í minna mæli. Einungis desmetýl umbrotsefni (M3) hefur lítillsháttar virkni gegn sýrulosun, en er ekki til staðar í plasma.

Eftir inntöku á stökum 20 mg ¹⁴C merktum skammti af rabeprazolnatríum til inntöku var ekkert af lyfinu skilið út í þvagi á óbreyttu formi. Brothvarf u.þ.b. 90% af skammtinum í þvagi var aðallega sem umbrotsefni tvö: merkaptúrsýru afleiða (M5) og karboxýlsýra (M6) auk tveggja óþekktra umbrotsefna. Það sem eftir var af skammtinum fannst 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 líkamspýngd og hæð.

Skert nýrnastarfsemi: Hjá sjúklingum með stöðuga nýrnabilun á lokastigi sem reglulega þurfa blóðskilun (kreatínínúthreinsun ≤ 5 ml/mín./1,73 m²) 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 u.þ.b. 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 AUG 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 klst. samanborið við 2,1 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Lyfhrifin (stjórnun sýrustigs í maga) voru klínískt sambærileg í hópunum tveimur.

Aldraðir: Brotthvarf rabeprazols var svolítið minnkað hjá öldruðum. Eftir inntöku 20 mg skammts á dag af rabeprazolnatrium í 7 daga hafði AUC u.þ.b. tvöfaldað, C_{max} hækkað um 60% og $t_{1/2}$ lengst um u.þ.b. 30% samanborið við heilbrigða unga sjálfboðaliða. Engar vísbendingar voru hins vegar um uppsöfnun rabeprazols.

Aðrir sérstakir hópar

CYP2C19 fjölbreytni: Eftir inntöku 20 mg af rabeprazoli á dag í 7 daga höfðu þeir sem voru með hæg CYP2C19 umbrot AUC og $t_{1/2}$ sem var u.þ.b. 1,9 sinnum og 1,6 sinnum hærra samanborið við þá sem eru með hröð umbrot, en C_{max} hafði aðeins hækkað um 40%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk áhrif komu aðeins fram við útsetningu sem var nægilega mikið yfir hámarksútsetningu hjá mönnum að á grundvelli upplýsinga úr dýratilraunum eru áhyggjur af öryggi notkunar hjá mönnum hverfandi.

Niðurstöður úr rannsóknum á stökkbreytingarvaldandi áhrifum voru tvíræðar. Prófanir á eitilfrumulínu hjá músum voru jákvæðar, en örkJarnaprófanir *in vivo* og DNA viðgerðarpróf *in vitro* voru neikvæð. Engin sérstök áhætta fyrir menn kom fram í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum. Rannsóknir á krabbameinsáhrifum sýndu enga sérstaka áhættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitol (E421)

Magnesíumoxíð, létt (E530)

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)

Hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur (E463)

Magnesíumsterat (E470b)

Húð

Etýlsellulósi (E462)

Magnesíumoxíð, létt (E530)

Hýprómellósapalat

Tvíacýltengd einglýseríð (E472a)

Talkúm (E553b)

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172) - *aðeins 10 mg*

Gult járnnoxíð (E172) - *aðeins 20 mg*

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærðir (þynnuspjöld með OPA/ál/PVC filmu og álþynnu): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 og 100 magasýrupolnar töflur í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/078/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. október 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. júní 2024.