

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rabeprazol Krka 10 mg enterotabletit
Rabeprazol Krka 20 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rabeprazol Krka 10 mg enterotabletit
Yksi enterotabletti sisältää 10 mg rabepratsolinatriumia, joka vastaa 9,42 mg rabepratsolia.
Rabeprazol Krka 20 mg enterotabletit
Yksi enterotabletti sisältää 20 mg rabepratsolinatriumia, joka vastaa 18,85 mg rabepratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

10 mg enterotabletti on vaaleanpunainen, oranssiin vivahtava, kaksoiskupera, pyöreä ja viistoreunainen tabletti, halkaisijaltaan noin 5,7 mm.
20 mg enterotabletti on ruskehtavankeltainen, kaksoiskupera ja pyöreä tabletti, halkaisijaltaan noin 7,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rabeprazol Krka -tablettien käyttöaiheet ovat:

- aktiivinen pohjukaissuolihaava
- aktiivinen hyvänlaatuinen mahahaava
- oireinen eroosiivinen tai haavainen ruokatorven refluksitauti
- ruokatorven refluksitaudin pitkäaikainen estohoito
- keskivaikean tai erittäin vaikean ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä
- yhdessä asianmukaisen bakteerilääkityksen kanssa *Helicobacter pylori* -bakteerin häätöhoito potilaille, joilla on ulkustauti. Ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/vanhukset:

Aktiivinen pohjukaissuolihaava ja aktiivinen hyvänlaatuinen mahahaava: suositeltu annos suun kautta sekä aktiivisessa pohjukaissuolihaavassa että aktiivisessa hyvänlaatuisessa mahahaavassa on 20 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

Useimmat aktiivista pohjukaissuolihaavaa sairastavat potilaat paranevat neljässä viikossa. Joillakin potilailla haavan paraneminen saattaa kuitenkin vaatia toiset neljä hoitoviikkoa. Useimmat aktiivista

hyvänlaatuista mahahaavaa sairastavat potilaat paranevat kuudessa viikossa. Joillakin potilailla haavan paraneminen voi kuitenkin edellyttää, että hoitoa jatketaan toiset kuusi viikkoa.

Erosiivinen tai haavainen ruokatorven refluksitauti: suositeltu annos suun kautta on 20 mg kerran vuorokaudessa 4–8 viikon ajan.

Ruokatorven refluksitaudin pitkäaikainen estohoito: sairauden pitkäaikaisessa estohoidossa ylläpitoannos voi olla potilaan hoitovasteen mukaan Rabeprazol Krka 20 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa.

Keskivaikean tai erittäin vaikean ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito: 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla ei ole ruokatorven tulehdusta. Jos oireita ei saada hallintaan neljän viikon kuluessa, potilaalle on tehtävä lisätutkimuksia. Kun oireet on saatu hoidettua, uusiutuvia oireita voidaan hoitaa ottamalla tarvittaessa 10 mg kerran vuorokaudessa.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä: Suositeltu aloitusannos aikuisille on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan 120 mg:aan vuorokaudessa. Kertaannos saa olla enintään 100 mg. 120 mg:n vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen 60 mg:n annokseen. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin se on kliinisesti aiheellista.

H. pylori -bakteerin häätöhoito: Potilaille, joilla on *H. pylori* -infektio, pitää antaa häätöhoito. Seuraavaa yhdistelmähoitoa suositellaan annettavaksi 7 päivän ajan.

Rabeprazol Krka -valmistetta 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + klaritromysiiniä 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja amoksisilliiniä 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta: annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Rabeprazol Krka -tablettien käyttö vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Pediatriset potilaat: Rabeprazol Krkaa ei suositella lapsille, koska käyttökokemusta lääkkeestä näiden potilaiden hoidossa ei ole.

Antotapa

Käyttöaiheissa, joissa lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa, Rabeprazol Krka -tabletit otetaan aamulla ennen aamiaista. Vaikka vuorokaudenajan ja ruokailun ei ole todettu vaikuttavan rabepratsolinatriumin tehoon, tämä annostusohje parantaa hoitomyöntyvyyttä.

Potilaille pitää kertoa, että Rabeprazol Krka -tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, vaan ne pitää niellä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireiden lievittyminen rabepratsolinatriumhoidossa ei sulje pois maha- tai ruokatorvisyövän mahdollisuutta, joten maligniteetin mahdollisuus on suljettava pois ennen Rabeprazol Krka -hoidon aloittamista.

Pitkääikaista (erityisesti yli vuoden kestävä) hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti.

Ristiyliherkkyyksireaktioiden riskiä muiden protonipumpun estäjien tai substituotujen bensimidatsoloiden kanssa ei voi sulkea pois.

Potilaalle pitää kertoa, että Rabeprazol Krka -tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, vaan ne pitää niellä kokonaisina.

Pediatriset potilaat

Rabeprazol Krkaa ei suositella lapsille, koska käyttökokemusta lääkkeestä näiden potilaiden hoidossa ei ole.

Verenkuvan muutoksia (trombosytopeniaa ja neutropeniaa) on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Useimmissa niistä tapauksista, joissa muuta syytä ei voitu osoittaa, nämä haittavaikutukset olivat komplisoitumattomia ja hävisivät, kun rabepratsolihoito lopetettiin.

Poikkeavia maksaentsyymiarvoja on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Useimmissa niistä tapauksista, joissa muuta syytä ei voitu osoittaa, nämä haittavaikutukset olivat komplisoitumattomia ja hävisivät, kun rabepratsolihoito lopetettiin.

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa, jossa terveiden verrokkien ikä- ja sukupuolijakauma oli samanlainen, ei todettu merkittäviä lääkkeen turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Koska rabepratsolin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kliinistä tutkimustietoa, on syytä noudattaa varovaisuutta, kun Rabeprazol Krka -hoito aloitetaan ensimmäisen kerran tällaisille potilaille.

Rabeprazol Krkan käyttöä yhtä aikaa atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Hoito protonipumpun estäjillä, Rabeprazol Krka –valmiste mukaan lukien, saattaa lisätä maha-suolikanavan infektioiden, kuten *Salmonella*-, *Campylobacter*- tai *Clostridium difficile*-bakteeri-infektioiden, riskiä (ks. kohta 5.1).

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten rabepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, sekavuutta, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia, ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Rabepratsolin ja metotreksaatin samanaikainen käyttö

Kirjallisuuden mukaan protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen käyttö (ensisijaisesti suurina annoksina; ks. metotreksaattivalmisteen tuotetiedot) voi suurentaa seerumin metotreksaattipitoisuutta ja/tai metotreksaatin metaboliittien pitoisuuksia ja pitää pitoisuudet suurentuneina tavallista pitempään. Tästä voi seurata metotreksaattiin liittyviä toksisia vaikutuksia.

Joidenkin potilaiden suuriannoksissa metotreksaattihoidossa on harkittava protonipumpun estäjähoidon keskeyttämistä tilapäisesti.

Vaikutus B₁₂-vitamiinin imeytymiseen

Muiden haponeritystä estävien lääkeaineiden tavoin myös rabepratsolinatrium voi vähentää B₁₂-vitamiinin (syankobalaminiin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon sellaisen potilaan pitkäaikaishoidossa, jonka B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai jolla on riskitekijöitä, jotka voivat heikentää B₁₂-vitamiinin imeytymistä tai jolla ilmenee B₁₂-vitamiinipuutoksen klinisiä oireita.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Rabeprazol Krka -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniin A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Rabeprazol Krka -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rabepratsolinatrium estää mahahapon erityistä tehokkaasti ja pitkään. Sillä voi olla yhteisvaikutuksia sellaisten yhdisteiden kanssa, joiden imeytyminen riippuu pH-arvosta. Kun rabepratsolinatriumia annetaan yhtä aikaa ketokonatsolin tai itrakonatsolin kanssa, näiden sienilääkkeiden pitoisuus plasmassa voi pienentyä huomattavasti. Tämän vuoksi joidenkin potilaiden tilaa voidaan joutua seuraamaan annostuksen sovitustarpeen selvittämistä varten, jos ketokonatsolia tai itrakonatsolia käytetään yhtä aikaa Rabeprazol Krkan kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin antasidieja samanaikaisesti rabepratsolin kanssa, ja erityisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia nestemäisten antasidien kanssa.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin yhtä aikaa atatsanaviiria 300 mg / ritonaviiria 10 mg ja omepratsolia (40 mg kerran vuorokaudessa) tai atatsanaviiria 400 mg ja lansopratsolia (60 mg kerran vuorokaudessa), atatsanaviirialtistus pieneni huomattavasti. Atatsanaviirin imeytyminen on pH-arvosta riippuvaista. Vastaavia tuloksia on odotettavissa muilla protonipumpun estäjillä, vaikkakaan asiaa ei ole tutkittu. Tämän takia protonipumpun estäjiä, kuten rabepratsolia, ei pidä antaa samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Tapauskertomusten, julkaistujen populaatiofarmakokineettisten tutkimusten sekä retrospektiivisten analyysien mukaan protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen anto (ensisijaisesti suurina annoksina, ks. metotreksaattivalmisteen tuotetiedot) voi suurentaa seerumin metotreksaattipitoisuutta ja/tai metotreksaatin metaboliitin (hydroksimetotreksaatin) pitoisuutta ja pitää pitoisuuden suurentuneena tavallista pitempään. Metotreksaatin ja protonipumpun estäjien välillä ei ole kuitenkaan tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoa rabepratsolin turvallisuudesta ihmisille raskauden aikana ei ole. Rotille ja kaneille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu merkkejä rabepratsolinatriumin aiheuttamasta hedelmällisyyden heikentymisestä eikä sikiövaurioista, vaikka se rotilla läpäiseekin istukan vähäisessä määrin. Rabeprazol Krka on vasta-aiheista raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö rabepratsolinatriumin ihmisen rintamaitoon. Imettäville naisille ei ole tehty tutkimuksia. Rotilla rabepratsolinatrium erittyy nisäeritteisiin. Siksi Rabeprazol Krka on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien ja haittavaikutusprofiilin perusteella on epätodennäköistä, että Rabeprazol Krka heikentäisi kykyä ajaa autolla tai käyttää koneita. Jos valppaus on kuitenkin uneliaisuuden vuoksi heikentynyt, autolla ajoa ja monimutkaisten koneiden käyttöä kannattaa välttää.

4.8 Haittavaikutukset

Rabepratsolilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, ripuli, vatsakipu, astenia, ilmaivaivat, ihottuma ja suun kuivuminen. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat:

- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio				
Veri ja imukudos			Neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys ^{1,2}		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus		Hyponatremia, hypomagnesiemia (<i>katso kohta 4.4</i>)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hermostuneisuus	Masennus		Sekavuus
Hermosto	Päänsärky, heite-huimaus	Uneliaisuus			
Silmät			Näköhäiriö		
Verisuonisto					Ääreis-turvotus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä, nielutulehdus, nuha	Keuhkoputkitulehdus, sivunontelotulehdus			
Ruoansulatuselimestö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Dyspepsia, suun kuivuminen, röyhtäily	Mahatulehdus, suutulehdus, makuuain häiriö		Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi			Maksatulehdus, keltaisuus, maksaenkefalopatia ³		
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, punoitus ²	Kutina, hikoilu, rakkulareaktiot ²	Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Määrittelemätön kipu, selkäkipu	Lihaskipu, jalkojen lihaskouristukset, nivelkipu, lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatie		Virtsatieinfektio	Interstitiaalfriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat					Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, influenssan kaltainen tauti	Rintakipu, vilunväreet, kuume			
Tutkimukset		Suurentuneet maksaentsyymiarvot ³	Painon nousu		

¹ Esim. kasvojen turvotus, hypotensio ja hengenahdistus

² Punoitus, rakkulareaktiot ja yliherkkyysoireet ovat yleensä hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen.

³ Harvinaisina tapauksina on raportoitu maksaenkefalopatiaa potilailla, joilla on ennestään ollut kirroosi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on syytä noudattaa varovaisuutta, kun Rabeprazol Krka -hoito aloitetaan ensimmäisen kerran (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tähänastiset kokemukset tahallisesta tai vahingossa tapahtuneesta yliannostuksesta ovat vähäisiä. Suurin vahvistettu altistus on ollut enintään 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 160 mg kerran vuorokaudessa. Vaikutukset ovat olleet yleensä vähäisiä ja tiedossa olevan haittavaikutusprofiilin mukaisia ja korjautuneet ilman lisähoitoa. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Rabepratsolinatrium sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä siksi poistu dialyysissä. Kuten kaikissa yliannostustapauksissa, käytetään oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC04.

Vaikutusmekanismi:

Rabepratsolinatrium kuuluu sellaisten mahahapon eritystä estävien lääkeaineiden ryhmään (ns. substituoidut bentsimidatsolit), joilla ei ole antikolinergista eikä H₂-histamiinireseptoreita salpaavaa vaikutusta, vaan jotka estävät mahahapon eritystä estämällä spesifisesti H⁺/K⁺-ATPaasia (happo- tai protonipumpua). Vaikutus on annosriippuvainen ja estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä ärsykkeestä riippumatta. Eläintutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatrium häviää annostelun jälkeen nopeasti sekä plasmasta että mahalaukun limakalvolta. Heikkona emäksenä rabepratsoli imeytyy nopeasti kaikenkokoisten annosten jälkeen ja kertyy parietaalisolujen happamaan ympäristöön. Rabepratsoli muuntuu aktiiviseen sulfenamidimuotoon protonaation kautta ja reagoi sen jälkeen protonipumpun vapaiden kysteiniinien kanssa.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Haponeritystä estävä vaikutus: Haponeritystä estävä vaikutus alkaa tunnin kuluessa 20 mg:n oraalisen rabepratsolinatriumannoksen ottamisesta, ja huippuvaikutus saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. 23 tunnin kuluttua ensimmäisen rabepratsolinatriumannoksen ottamisesta mahahapon basaalieritys on vähentynyt 69 % ja ruuan stimuloima erityis 82 %. Haponerityksen estovaikutus kestää enintään 48 tuntia. Rabepratsolinatriumin mahahapon eritystä estävä vaikutus lisääntyy hieman toistuvassa kerran vuorokaudessa -annostelussa, ja vakaan tilan estovaikutus saavutetaan kolmen päivän kuluttua. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, mahahapon erityis normalisoituu 2–3 päivässä.

Mahan happamuuden mistä tahansa aiheutuva, mukaan lukien protonipumpun estäjien (esim. rabepratsolin) käytöstä johtuva, väheneminen lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvien bakteerien määrää. Hoito protonipumpun estäjillä saattaa lisätä maha-suolikanavan infektioiden, kuten *Salmonella*-, *Campylobacter*- tai *Clostridium difficile*-bakteeri-infektioiden, riskiä.

Vaikutus seerumin gastriniin: Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin 10 tai 20 mg rabepratsolinatriumia kerran vuorokaudessa enimmillään 43 kuukauden ajan. Seerumin gastrinipitoisuus suureni ensimmäisten 2–8 viikon aikana kuvastaen mahahapon eritystä estävää vaikutusta ja pysyi vakaana hoidon jatkuessa. Gastriniarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 1–2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Koepaloissa, jotka otettiin yli 500:n rabepratsoli- tai vertailuhoitoa enimmillään 8 viikkoa saaneen potilaan mahalaukusta (antrum ja fundus), ei todettu muutoksia ECL-solujen histologiassa, gastritiin vaikeusasteessa, atrofisen gastritiin ja suolimetaplasian esiintyvyydessä eikä *H. pylori*-infektion jakaumassa. Yli 250 potilaan seurannassa 36 kuukautta jatkuneen hoidon aikana ei havaittu merkittäviä muutoksia lähtötilanteen löydöksiin verrattuna.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Muut vaikutukset: Rabepratsolinatriumilla ei ole tähän mennessä todettu systeemisiä vaikutuksia keskushermostoon, kardiovaskulaarijärjestelmään eikä hengityselimiin. Suun kautta 2 viikon ajan otetuilla 20 mg:n rabepratsolinatriummannoksilla ei ollut vaikutusta kilpirauhastoimintaan, hiilihdydraattiaineenvaihduntaan eikä veren lisäkilpirauhashormoni-, kortisoli-, estrogeeni-, testosteroni-, prolaktiini-, kolekystokiniini-, sekretiini-, glukagoni-, follitropiini (FSH)-, lutropiini (LH)-, reniini-, aldosteroni- tai kasvuhormonipitoisuuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatriumilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia amoksisilliinin kanssa. Rabepratsoli ei vaikuta amoksisilliinin tai klaritromysiinin plasmapitoisuuksiin, kun niitä käytetään samanaikaisesti maha-suolikanavan yläosan *H. pylori*-infektion hoitoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Rabeprazol Krka on rabepratsolinatriumia sisältävä enteropäälysteinen (mahahapon kestävä) tabletti. Tämä lääkekuoto on välttämätön, koska rabepratsoli on happolabiili. Rabepratsolin imeytyminen alkaa siis vasta tabletin poistuttua mahalaukusta. Rabepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3,5 tunnin kuluttua 20 mg:n annoksen ottamisesta. Rabepratsolin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja AUC-arvo ovat lineaariset annosvälillä 10–40 mg. Suun kautta otetun 20 mg:n annoksen absoluuttinen hyötyosuus (laskimoon annettuun annokseen verrattuna) on noin 52 %, mikä johtuu suureksi osaksi presysteemisestä metaboliasta. Toistuva lääkkeen anto ei näytä suurentavan hyötyosuutta. Terveillä koehenkilöillä puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti (vaihteluväli 0,7–1,5 tuntia), ja kokonaispuhdistuma on arviolta 283 ± 98 ml/min. Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ruuan kanssa ei ole todettu. Ruoka ja annosteluajankohta eivät vaikuta rabepratsolinatriumin imeytymiseen.

Jakautuminen: Noin 97 % rabepratsolista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio: Muiden protonipumpun estäjien (PPI) tavoin rabepratsolinatrium metaboloituu maksan sytokromi P450 (CYP450)-järjestelmän kautta. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro*-tutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatrium metaboloituu CYP450-isoentsyymien (CYP2C19 ja CYP3A4) vaikutuksesta. Näissä tutkimuksissa rabepratsoli ei indusoinut eikä estänyt CYP3A4-entsyymiä odotetulla pitoisuustasolla ihmisen plasmassa. Vaikka *in vitro*-tutkimukset eivät aina ennakoivat *in vivo*-tilannetta, nämä tulokset viittaavat siihen, ettei rabepratsolin ja siklosporiinin välistä yhteisvaikutusta ole odotettavissa. Ihmisellä päämetaboliitit plasmassa ovat tioeetteri (M1) ja karboksyylihappo (M6). Pienempinä määrinä havaittuja sivumetaboliitteja ovat sulfoni (M2), desmetyylitioeetteri (M4) ja merkapturihappokonjugaatti (M5). Vain desmetyylimetaboliitilla (M3) on vähän antisekretorista vaikutusta, mutta sitä ei esiinny plasmassa.

Kun ^{14}C -leimattua rabepratsolinatriumia annettiin 20 mg:n kerta-annos suun kautta, virtsaan ei erittynyt muuttumatonta lääkeainetta. Noin 90 % annoksesta poistui virtsan mukana pääasiassa

kahtena metaboliittina, merkapturihappokonjugaattina (M5) ja karboksyylihappona (M6), sekä lisäksi kahtena tuntemattomana metaboliittina. Jäljelle jäänyt osa annoksesta poistui ulosteiden mukana.

Sukupuoli: Farmakokineettisissa ominaisuuksissa ei ole merkittävää eroa sukupuolten välillä painon ja pituuden mukaan sovitetun 20 mg:n rabepratsolikerta-annoksen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joilla oli säännöllistä hemodialyysia vaativa stabiili loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 5 ml/min/1,73 m²), rabepratsolin dispositio oli hyvin samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Näiden potilaiden AUC ja C_{max} olivat noin 35 % pienempiä kuin vastaavat arvot terveillä koehenkilöillä. Rabepratsolin puoliintumisaajan keskiarvo oli terveillä koehenkilöillä 0,82 tuntia ja potilailla hemodialyysin aikana 0,95 tuntia ja hemodialyysin jälkeen 3,6 tuntia. Säännöllistä hemodialyysia vaativaa munuaissairautta sairastavilla potilailla lääkeaineen puhdistuma oli noin kaksinkertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Maksan vajaatoiminta: Rabepratsolin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen kroonista lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla AUC kaksinkertaistui ja rabepratsolin puoliintumisaika kaksin- tai kolminkertaistui verrattuna terveiden koehenkilöiden vastaaviin arvoihin. Kun annostus oli ollut 20 mg vuorokaudessa 7 päivän ajan, AUC oli kuitenkin kasvanut vain 1,5-kertaiseksi ja C_{max} vain 1,2-kertaiseksi. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla rabepratsolin puoliintumisaika oli 12,3 tuntia, kun terveillä koehenkilöillä se oli 2,1 tuntia. Farmakodynaaminen vaste (mahan pH-arvon hallinta) oli kliinisesti samankaltainen näiden kahden ryhmän välillä.

Vanhukset: Vanhuksilla rabepratsolin eliminaatio oli jonkin verran hidastunut. Kun rabepratsolinatriumia oli käytetty 20 mg vuorokaudessa 7 päivän ajan, AUC oli noin kaksinkertainen, C_{max} 60 % suurempi ja puoliintumisaika noin 30 % pidempi nuorten terveiden koehenkilöiden vastaaviin arvoihin verrattuna. Merkkejä rabepratsolin kumuloitumisesta ei kuitenkaan todettu.

Muut erityisryhmät

CYP2C19-polymorfismi: Kun rabepratsolia oli käytetty 20 mg päivässä 7 päivän ajan, henkilöillä, joiden CYP2C19-metabolia on hidas, AUC oli noin 1,9-kertainen ja puoliintumisaika noin 1,6-kertainen verrattuna vastaaviin arvoihin henkilöillä, joiden CYP2C19-metabolia on nopea. C_{max} oli kuitenkin kasvanut vain 40 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisiä vaikutuksia saatiin vain annoksilla, jotka olivat riittävän paljon suurempia kuin maksimaalinen altistus ihmisillä. Näin ollen koe-eläimillä saatujen tulosten perusteella ei ole huolta turvallisuudesta ihmisillä.

Mutageenisuustutkimusten tulokset eivät olleet yhdenmukaisia. Tulokset hiiren lymfoomasolulinjassa olivat positiivisia, mutta *in vivo* -mikronukleuskokeen sekä *in vivo*- ja *in vitro*-DNA-korjauskokeen tulokset olivat negatiivisia. Karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin:

Mannitoli (E421)

Magnesiumoksidi, kevyt (E530)

Hydroksiipropyylise lluloosa (E463)

Hydroksiipropyylise lluloosa, matalasubstituoitu (E463)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Päällyste:

Etyyliselluloosa (E462)
Magnesiumoksidi, kevyt (E530)
Hypromelloosiftalaatti
Diasetyloidut monoglyseridit (E472a)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172) – vain 10 mg:n tabletti
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 20 mg:n tabletti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle. Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot (OPA/Al/PVC-kalvo- ja alumiiniläpipainopakkaukset): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 enterotablettia laatikossa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 31069
20 mg: 31070

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2013/1.7.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.1.2018