**ΗΜΕΡΑ 205 – ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΏΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**(DK/H/1513/001-002; DK/H/1514/001-002)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

RABEREN /IASIS 10 mg γαστροανθεκτικά δισκία

RABEREN /IASIS 20 mg γαστροανθεκτικά δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

RABEREN /IASIS 10 mg γαστροανθεκτικά δισκία: Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 10 mg νατριούχο ραβεπραζόλη, ισοδύναμη με 9,42 mg ραβεπραζόλης.

RABEREN /IASIS 20 mg γαστροανθεκτικά δισκία : Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 20 mg νατριούχο ραβεπραζόλη, ισοδύναμη με 18,85 mg ραβεπραζόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Γαστροανθεκτικό δισκίο.

RABEREN /IASIS 10 mg γαστροανθεκτικά δισκία: Ροζ, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο.

RABEREN /IASIS 20 mg γαστροανθεκτικά δισκία: Κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τα RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικά δισκία ενδείκνυνται για θεραπεία:

 Ενεργό έλκος δωδεκαδαχτύλου

 Ενεργό καλοήθες γαστρικό έλκος

 Συμπτωματική διαβρωτική ή ελκώδη νόσο γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (GORD).

 Νόσο γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, μακροχρόνια αγωγή (θεραπεία συντήρησης GORD)

 Συμπτωματική θεραπεία μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (συμπτωματική GORD)

 Σύνδρομο Ζόλινγκερ-Έλισον

 Σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία για την εξάλειψη του *Helicobacter pylori* σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. Βλέπε ενότητα 4.2

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

***Ενήλικες/ηλικιωμένοι:***

Ενεργό έλκος δωδεκαδακτύλου και καλοήθες γαστρικό έλκος

Η συνιστώμενη δόση από του στόματος τόσο για το έλκος δωδεκαδακτύλου όσο και για το καλοήθες γαστρικό έλκος είναι 20 mg άπαξ ημερησίως το πρωί.

Οι περισσότεροι ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου θεραπεύονται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Όμως, μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν επιπλέον τέσσερις εβδομάδες για να καταφέρουν να θεραπευτούν. Οι περισσότεροι ασθενείς με καλοήθες γαστρικό έλκος θεραπεύονται μέσα σε έξι εβδομάδες. Όμως, και πάλι, μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν επιπλέον έξι εβδομάδες για να καταφέρουν να θεραπευτούν.

*Διαβρωτική ή ελκώδη νόσο γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (GORD).*

Η συνιστώμενη δόση από του στόματος για αυτή την κατάσταση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως για τέσσερις έως οχτώ εβδομάδες.

*Νόσος γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, μακροχρόνια αγωγή (θεραπεία συντήρησης GORD)*

Για μακροχρόνια αγωγή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δόση συντήρησης των 20 mg ή 10 mg άπαξ ημερησίως, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

*Συμπτωματική θεραπεία μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (συμπτωματική GORD)*

10 mg άπαξ ημερησίως για ασθενείς χωρίς οισοφαγίτιδα. Αν δεν επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων μέσα σε 4 εβδομάδες, ο ασθενής θα πρέπει υποβληθεί σε περαιτέρω εξετάσεις. Μόλις τα συμπτώματα υποχωρήσουν, περαιτέρω έλεγχος των συμπτωμάτων μπορεί να επιτευχθεί με κατ’ επίκληση αγωγή, δηλαδή τη λήψη 10 mg άπαξ ημερησίως όποτε κρίνεται απαραίτητο.

*Σύνδρομο Ζόλινγκερ-Έλισον*

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τους ενήλικες είναι 60 mg άπαξ ημερησίως. Η δόση μπορεί να γίνει με τιτλοδότηση προς τα πάνω έως και 120 mg/ημέρα ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Μπορούν να δοθούν εφάπαξ δόσεις έως 100 mg/μέρα. Τα 120 mg μπορεί να δοθούν σε δύο δόσεις, 60 mg δύο φορές τη μέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί όσο ενδείκνυται κλινικά.

*Εξάλειψη του Helicobacter pylori:*

*Οι ασθενείς με λοίμωξη από H. pylori* θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία εκρίζωσης. Συνίσταται ο παρακάτω συνδυασμός να δοθεί για 7 ημέρες: <RABEREN /IASIS> γαστροανθεκτικά δισκία 20 mg δύο φορές τη μέρες + κλαριθρομυκίνη 500mg δύο φορές τη μέρα και αμοξικιλλίνη 1g δύο φορές τη μέρα.

Για ενδείξεις που χρειάζονται θεραπεία άπαξ ημερησίως, τα γαστροανθεκτικά δισκία <RABEREN /IASIS> θα πρέπει να λαμβάνονται το πρωί, πριν το φαγητό. Αν και δεν έχει δειχθεί ότι ο χρόνος της ημέρας ή η λήψη τροφής επηρεάζουν τη δραστικότητα της νατριούχου ραβεπραζόλης, αυτή η αγωγή θα διευκολύνει τη συμμόρφωση στη θεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι τα <RABEREN /IASIS> γαστροανθεκτικά δισκία δεν θα πρέπει να μασιούνται ή να συνθλίβονται, αλλά να καταπίνονται ολόκληρα.

***Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:***

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Βλέπε την ενότητα 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση για τη θεραπεία των ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

***Παιδιά:***

Τα RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικά δισκία δεν συνίστανται προς χρήση για παιδιά, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης σε αυτή την ομάδα.

**4.3 Αντενδείξεις**

Τα RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικά δισκία αντενδεικνύονται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη νατριούχο ραβεπραζόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται σε αυτό το σχήμα.

Τα RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικά δισκία αντενδεικνύονται στην εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η συμπτωματική ανταπόκριση στη θεραπεία με τη νατριούχο ραβεπραζόλη δεν αποκλείει την παρουσία γαστρικής ή οισοφαγικής κακοήθειας, επομένως, η πιθανότητα κακοήθειας θα πρέπει να αποκλειστεί πριν την έναρξη της θεραπείας με το RABEREN /IASIS .

Οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ιδιαίτερα αυτοί που λαμβάνουν αγωγή για περισσότερο από ένα χρόνο) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αντιδράσεων διασταυρούμενης υπερευαισθησίας με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή με υποκαταστημένες βενζιμιδαζόλες.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι τα RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικά δισκία δεν θα πρέπει να μασιούνται ή να συνθλίβονται, αλλά να καταπίνονται ολόκληρα.

Τα RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικά δισκία δεν συνίστανται προς χρήση για παιδιά, αφού δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης σε αυτή την ομάδα.

Υπάρχουν αναφορές δυσκρασίας του αίματος (θρομβοκυτταροπενία και ουδετεροπενία) μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Στις περισσότερες περιπτώσεις που μπορεί να ταυτοποιηθεί μια εναλλακτική αιτιολογία, τα συμβάματα δεν είχαν επιπλοκές και υποχώρησαν με τη διακοπή της ραβεπραζόλης.

Ανωμαλίες στα ηπατικά ένζυμα έχουν βρεθεί στις κλινικές μελέτες και έχουν αναφερθεί επίσης μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Στις περισσότερες περιπτώσεις που μπορεί να ταυτοποιηθεί μια εναλλακτική αιτιολογία, τα συμβάματα δεν είχαν επιπλοκές και υποχώρησαν με τη διακοπή της ραβεπραζόλης..

Δεν προέκυψαν στοιχεία σημαντικών προβλημάτων ασφαλείας που να σχετίζονται με το φάρμακο σε μια μελέτη με ασθενείς που είχαν ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια έναντι υγιών ατόμων της ίδιας ηλικίας και φύλου. Όμως επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση των RABEREN /IASIS γαστροανθεκτικών δισκίων για θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ο γιατρός θα πρέπει να είναι προσεχτικός όταν συνταγογραφεί αρχικά το RABEREN /IASIS σε τέτοιους ασθενείς.

Η συγχορήγηση της αταζαναβίρης με το RABEREN /IASIS δεν συνίσταται (βλέπε ενότητα 4.5).

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ειδικά εάν λαμβάνονται σε υψηλές δοσολογίες και για μεγάλα χρονικά διαστήματα (>1 χρόνος), ενδέχεται να αυξήσουν σχετικά τον κίνδυνο πρόκλησης καταγμάτων στο ισχίο, τον καρπό και τη σπονδυλική στήλη, κυρίως στους ηλικιωμένους ή στις περιπτώσεις όπου παρατηρούνται άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης υπαινίσσονται ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο καταγμάτων κατά 10-40%. Ένα ποσοστό της εν λόγω αύξησης μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς που κινδυνεύουν από οστεοπόρωση θα πρέπει να λαμβάνουν φροντίδα σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής πρόσληψη βιταμίνης Δ και ασβεστίου.

**Υπομαγνησιαιμία**

Έχει αναφερθεί σοβαρή υπομαγνησιαιμία από ασθενείς που έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή μέσω PPIs <ενεργή ουσία> για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών και στα περισσότερα περιστατικά για έναν χρόνο. Ενδέχεται να προκύψουν σοβαρές εκδηλώσεις υπομαγνησιαιμίας όπως είναι η κόπωση, η τετανία, το παραλήρημα, οι σπασμοί, η ζάλη και η κοιλιακή αρρυθμία, ενώ μπορεί να ξεκινήσουν με ύπουλο τρόπο και να αγνοηθούν. Στις περισσότερες περιπτώσεις των προσβεβλημένων ασθενών, η υπομαγνησιαιμία βελτιώθηκε ύστερα από την αντικατάσταση του μαγνησίου και τη διακοπή των PPI.

Όσον αφορά τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν εκτεταμένη θεραπευτική αγωγή ή εκείνους που λαμβάνουν PPIs με διγοξίνη ή φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαιμία (π.χ. διουρητικά), το υγειονομικό προσωπικό θα πρέπει να εξετάσει την εκτίμηση των επιπέδων μαγνησίου προτού ξεκινήσει η θεραπευτική αγωγή μέσω PPI και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια αυτής.

**4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η νατριούχος ραβεπραζόλη προκαλεί σημαντική και μακράς διαρκείας αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος. Μπορεί να υπάρξει αλληλεπίδραση με ουσίες των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH. Η συγχορήγηση νατριούχου ραβεπραζόλης με κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων πλάσματος των αντιμυκητιασικών. Επομένως, ο κάθε ασθενής μπορεί να χρειάζεται παρακολούθηση για να προσδιοριστεί αν είναι απαραίτητη η προσαρμογή δόσης όταν η κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη λαμβάνεται ταυτόχρονα με το RABEREN /IASIS.

Στις κλινικές μελέτες αντιόξινες ουσίες χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα με τη χορήγηση του RABEREN /IASIS και, σε μία συγκεκριμένη μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε κάποια αλληλεπίδραση με τις υγρές αντιόξινες ουσίες.

Η συγχορήγηση 300 mg αταζαναβίρης/10 mg ριτοναβίρης μαζί με ομεπραζόλη (40 mg άπαξ ημερησίως) ή 400 mg αταζαναβίρης με λανσοπραζόλη (60 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη. Η απορρόφηση της αταζαναβίρης εξαρτάται από το pH. Αν και δεν έχει μελετηθεί, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται και με τους άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Επομένως, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, συμπεριλαμβανομένης της ραβεπραζόλης, δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με την αταζαναβίρη (βλέπε Ενότητα 4.4)

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Κύηση**

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της ραβεπραζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης στους ανθρώπους. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρουσίασαν στοιχεία μειωμένης αναπαραγωγικότητας ή βλάβης στο έμβρυο εξαιτίας της νατριούχου ραβεπραζόλης, αν και υπάρχει μια μικρή εμβρυο-πλακουντιακή μεταφορά στον στους αρουραίους. Το RABEREN /IASIS αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε ενότητα 4.3).

**Γαλουχία**

Δεν είναι γνωστό αν η νατριούχος ραβεπραζόλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν μελέτες σε γυναίκες που θηλάζουν. Η νατριούχος ραβεπραζόλη, όμως, εκκρίνεται στις μαστικές εκκρίσεις των αρουραίων. Επομένως, το RABEREN /IASIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε ενότητα 4.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Βάσει των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων και του προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων, δεν είναι πιθανό το RABEREN /IASIS να προκαλέσει μείωση στην ικανότητα οδήγησης ή στην ικανότητα χρήσης μηχανημάτων. Αν όμως, μειωθεί η εγρήγορση εξαιτίας λόγω υπνηλίας, συνίσταται να αποφύγετε την οδήγηση και το χειρισμό πολύπλοκων μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών με τη ραβεπραζόλη, ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, αδυναμία, τυμπανισμός, εξάνθημα και ξηροστομία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα, και παροδικές.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από την κλινική μελέτη και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές (≥1/10)

Συχνές (≥1/100, <1/10)

Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)

Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000)

Πολύ σπάνιες (≥1/10.000), άγνωστες (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία).

**Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Συχνές: λοίμωξη

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες: ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοκυττάρωση

**Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Σπάνιες: υπερευαισθησία1,2

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Σπάνιες: ανορεξία

Άγνωστες: υπονατριαιμία, υπομαγνησιαιμία (βλέπε ενότητα 4.4)

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Συχνές: αϋπνία

Ασυνήθεις: νευρικότητα

Σπάνιες: κατάθλιψη

Άγνωστες: σύγχυση

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές: κεφαλαλγία, ζαλάδα

Ασυνήθεις: υπνηλία

**Οφθαλμικές διαταραχές**

Σπάνιες: διαταραχές όρασης

**Αγγειακές διαταραχές**

Άγνωστες: περιφερειακό οίδημα

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου**

Συχνές: βήχας, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα

Ασυνήθεις: βρογχίτιδα, ιγμορίτιδα

**Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος/διαταραχές του μεταβολισμού**

Συχνές: διάρροια, εμετός, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, τυμπανισμός

Ασυνήθεις: δυσπεψία, ξηροστομία, ερευγμός

Σπάνιες: γαστρίτιδα, στοματίτιδα, διαταραχή γεύσης

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνιες: ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική εγκεφαλοπάθεια3

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Ασυνήθεις: εξάνθημα, ερυθρότητα2

Σπάνιες: κνησμός, εφίδρωση, φυσαλιδώδεις αντιδράσεις3

Πολύ σπάνιες: πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ΤΕΝ), σύνδρομο Stevens Johnson (SJS)

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Συχνές: μη-συγκεκριμένος πόνος/πόνος στην πλάτη

Ασυνήθεις: μυαλγία, κράμπες στα πόδια, άλγος στις αρθρώσεις, Συχνότητα (μη συνηθισμένη): Κάταγμα του ισχίου, του καρπού ή της σπονδυλικής στήλης (βλέπε ενότητα 4.4)

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Ασυνήθεις: λοίμωξη ουροποιητικού σωλήνα

Σπάνιες: διάμεση νεφρίτιδα

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Άγνωστες: γυναικομαστία

**Γενικές διαταραχές**

Συχνές: αδυναμία, ασθένεια με συμπτώματα γρίπης

Ασυνήθεις: πόνος στο στήθος, ρίγος, πυρεξία

**Ερευνες**

Ασυνήθεις: αυξημένα ηπατικά ένζυμα3

Σπάνιες: προσθήκη βάρους

1 Περιλαμβάνει οίδημα προσώπου, υπόταση, δύσπνοια.

2 Το ερύθημα, οι πομφολυγώδεις αντιδράσεις και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως σταματούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

3 Υπάρχουν σπάνιες αναφορές ηπατικής εγκεφαλοπάθειας από ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση. Στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, θα πρέπει να δοθεί προσοχή από το γιατρό όταν η θεραπεία με το RABEREN /IASIS ξεκινήσει σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε ενότητα 4.4).

**4.9. Υπερδοσολογία**

Η μέχρι στιγμής εμπειρία με εσκεμμένη ή τυχαία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη Η εδραιωμένη έκθεση δεν έχει υπερβεί τα 60 mg δύο φορές ημερησίως, ή τα 160 mg άπαξ ημερησίως. Οι επιδράσεις είναι γενικώς ελάχιστες, αντίστοιχες του γνωστού προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και αναστρέψιμες χωρίς περαιτέρω ιατρική παρέμβαση. Δεν είναι γνωστό κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο. Η νατριούχος ραβεπραζόλη είναι δεσμεύεται εκτενώς σε πρωτεΐνες και επομένως δεν αιμοκαθαίρεται εύκολα. Όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και γενικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται υποστηρικτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Πεπτική οδός και μεταβολισμός, Φάρμακα για πεπτικό έλκος και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GORD), αναστολείς αντλίας πρωτονίων, κωδικός ATC: A02 BC04.

**Μηχανισμός δράσης:**

Η νατριούχος ραβεπραζόλη ανήκει στη κατηγορία των αντι-εκκριτικών ουσιών, τις υποκαταστημένες βενζιμιδαζόλες, οι οποίες δεν εμφανίζουν αντι-χολινεργικές ή ανταγωνιστικές-του-υποδοχέα-ισταμίνης-Η2 ιδιότητες, αλλά μειώνουν την έκκριση του γαστρικού οξέος αναστέλλοντας ειδικά το ένζυμο H+/K+-ATPάση (αντλία πρωτονίων ή οξέων). Η δράση είναι αναλογική με τη δόση και οδηγεί σε αναστολή τόσο της βασικής όσο και διεγερμένης έκκρισης ανεξάρτητα από το ερέθισμα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι μετά τη χορήγηση, η νατριούχος ραβεπραζόλη απομακρύνεται γρήγορα τόσο από το πλάσμα όσο και από το βλεννογόνο του στομάχου. Ως ασθενής βάση, η ραβεπραζόλη απορροφάται γρήγορα μετά από οποιαδήποτε δόση και συγκεντρώνεται στο όξινο περιβάλλον των τοιχωματικών κυττάρων. Η ραβεπραζόλη μετατρέπεται στην ενεργή μορφή σουλφεναμίδης μέσω πρωτονίωσης, και επομένως αντιδρά με όλες τις διαθέσιμες κυστεΐνες στην αντλία πρωτονίων.

**Αντί-εκκριτική δράση:**

Μετά από χορήγηση από του στόματος μιας δόσης 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης, η αντί-εκκριτική δράση ξεκινάει σε μια ώρα, με μέγιστη δράση σε δύο έως τέσσερις ώρες. Αναστολή της βασικής και της διεγερμένης-μετά-το-φαγητό έκκρισης 23 ώρες μετά την πρώτη δόση είναι 69% και 82% αντίστοιχα και η αναστολή διαρκεί έως και 48 ώρες. Η ανασταλτική δράση της νατριούχου ραβεπραζόλης στην έκκριση οξέος αυξάνεται ελαφρώς με επανειλημμένες άπαξ ημερησίως δόσεις, επιτυγχάνοντας αναστολή σταθεροποιημένης κατάστασης μετά από τρεις μέρες. Όταν το φάρμακο διακοπεί, η εκκριτική δράση επιστρέφει στα κανονικά επίπεδα σε 2 με 3 μέρες.

**Δράσεις στη γαστρίνη του ορού:**

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν νατριούχο ραβεπραζόλη 10 mg ή 20 mg άπαξ ημερησίως έως και για 43 μήνες. Τα επίπεδα της γαστρίνης του ορού αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 έως 8 εβδομάδων αντικατοπτρίζοντας την ανασταλτική δράση στην έκκριση του οξέος και παρέμειναν σταθερά για το υπόλοιπο της θεραπείας. Οι τιμές της γαστρίνης επέστρεψαν στα προ-θεραπείας επίπεδα, 1 έως 2 εβδομάδες συνήθως μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ανθρώπινα δείγματα γαστρικής βιοψίας από το άντρο και το θόλο του στομάχου από περισσότερους από 500 ασθενείς που έλαβα ραβεπραζόλη ή αντίστοιχη θεραπεία για έως και 8 εβδομάδες δεν υπέξειξαν αλλαγές στην ιστολογία των εντεροχρωμιόφιλων κυττάρων (ECL), στο βαθμό της γαστρίτιδας, την εμφάνιση της ατροφικής γαστρίτιδας, της διαμέσου μεταπλασίας ή της κατανομής της λοίμωξης με *H. pylori.* Σε πάνω από 250 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 36 μήνες συνεχούς θεραπείας, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα ευρήματα των βασικών τιμών.

**Άλλες δράσεις:**

Δεν έχουν βρεθεί συστηματικές δράσεις της νατριούχου ραβεπραζόλης στο ΚΝΣ, και στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα. Η νατριούχος ραβεπραζόλη, σε δόσεις των 20 mg από του στόματος για 2 εβδομάδες, δεν είχε κάποια επίδραση στη λειτουργία του θυρεοειδή αδένα, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων ή στα επίπεδα της παραθυρεοειδικής ορμόνης, κορτιζόλης, οιστρογόνων, τεστοστερόνης, προλακτίνης, χοληκυστοκινίνης, σεκρετίνης, γλυκαγόνης, ωθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), ρενίνης, αλδοστερόνης ή εκλυτικής ορμόνης της αυξητικής ορμόνης στην κυκλοφορία του αίματος.

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές υπέδειξαν ότι η νατριούχος ραβεπραζόλη δεν έχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την αμοξικιλλίνη. Η ραβεπραζόλη δεν επηρεάζει αρνητικά τις συγκεντρώσεις αμοξικιλλίνης ή κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα όταν γίνεται συγχορήγηση με σκοπό την εκρίζωση της λοίμωξης με *H. pylori* του άνω γαστρεντερικού συστήματος.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

**Απορρόφηση**

Τα <RABEREN /IASIS> γαστροανθεκτικά δισκία είναι εντερικά επικαλυμμένα (γαστροανθεκτικά) δισκία νατριούχου ραβεπραζόλης. Αυτή η παρουσίαση είναι απαραίτητη γιατί η ραβεπραζόλη είναι ασταθής σε όξινο περιβάλλον. Επομένως η απορρόφηση της ραβεπραζόλης ξεκινάει όταν το δισκίο απομακρυνθεί από το στομάχι. Η απορρόφηση είναι γρήγορη και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται σχεδόν 3,5 ώρες μετά τη δόση των 20 mg. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της ραβεπραζόλης (Cmax) και η AUC είναι γραμμικές στο εύρος δόσεων των 10 mg έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας 20 mg δόσης από του στόματος (σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση) είναι περίπου 52% εξαιτίας, κατά κύριο λόγο, του προ-συστηματικού μεταβολισμού. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα δεν φαίνεται να αυξάνεται με επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Σε υγιή άτομα, η ημιζωή στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα (από 0,7 έως 1,5 ώρα), και η συνολική σωματική κάθαρση υπολογίζεται να είναι 283± 98 ml/λεπτό. Δεν υπάρχει κάποια κλινικά σχετική αλληλεπίδραση με το φαγητό. Ούτε το φαγητό ούτε η ώρα της ημέρας της χορήγησης της θεραπείας επηρεάζουν την απορρόφηση της νατριούχου ραβεπραζόλης.

**Μεταφορά**

Η ραβεπραζόλη δεσμεύεται σε ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος σχεδόν κατά 97%.

**Μεταβολισμός και απέκκριση**

Η νατριούχος ραβεπραζόλη, όπως και στην περίπτωση με τα άλλα μέλη των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα μεταβολισμού φαρμάκων του κυτοχρώματος Ρ450 (CYP450). Μελέτες in vitro με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια υπέδειξαν ότι η νατριούχος ραβεπραζόλη μεταβολίζεται από ισοένζυμα του CYP450 (CYP2C19 και CYP3A4). Σε αυτές τις μελέτες, στις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο ανθρώπινο πλάσμα, η ραβεπραζόλη δεν προκάλεσε επαγωγή ή αναστολή του CYP3A4. Αν και οι μελέτες in vitro δεν είναι πάντα ενδεικτικές της in vivo κατάστασης, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ της ραβεπραζόλης και της κυκλοσπορίνης. Στους ανθρώπους, οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα είναι ο θειοαιθέρας (Μ1) και το καρβοξυλικό οξύ (Μ6) ενώ η σουλφόνη (Μ2), ο δεσμεθύλ-θειοαιθέρας (M4) και το σύμπλοκο μερκαπτουρικού οξέος (M5) παρατηρούνται σε χαμηλότερα επίπεδα. Μόνο ο δεσμέθυλο μεταβολίτης (Μ3) έχει μια μικρή αντι-εκκριτική δράση, αλλά δεν παρατηρείται στο πλάσμα.

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 20-mg νατριούχου ραβεπραζόλης επισημασμένης με 14C δόση, δεν βρέθηκε η αναλλοίωτη μορφή του φαρμάκου στα ούρα. Σχεδόν 90% της δόσης απομακρύνθηκε στα ούρα ως δύο μεταβολίτες: ένα σύμπλοκο μερκαπτορικού οξέος (M5) και καρβοξυλικό οξύ (Μ6), συν δύο άγνωστους μεταβολίτες. Το υπόλοιπο της δόσης βρέθηκε στα κόπρανα.

**Φύλο:**

Προσαρμοσμένο για τη μάζα σώματος και το ύψος, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από μια μονή δόση 20 mg ραβεπραζόλης.

**Νεφρική δυσλειτουργία:**

Σε ασθενείς με σταθερή, τελικού σταδίου, νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση (κάθαρση κρεατίνης ≤5 ml/λεπτό/1,73 m2), ο μεταβολισμός και η απομάκρυνση της ραβεπραζόλης ήταν πολύ παρόμοια με αυτή σε υγιείς εθελοντές. Οι τιμές AUC και Cmax σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 35% χαμηλότερες από τις αντίστοιχες παραμέτρους σε υγιείς εθελοντές. Η μέση ημιζωή της ραβεπραζόλης ήταν 0,82 ώρες σε υγιείς εθελοντές, 0,95 ώρες σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και 3,6 ώρες μετά την αιμοκάθαρση. Η κάθαρση του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρειαζόταν τακτική αιμοκάθαρση ήταν σχεδόν διπλάσια των υγιών εθελοντών.

**Ηπατική δυσλειτουργία:**

Μετά από μια μονή δόση 20 mg ραβεπραζόλης σε ασθενείς με χρόνια ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, η τιμή AUC διπλασσιάστηκε και η ημιζωή της ραβεπραζόλης αυξήθηκε 2-3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Όμως, μετά από μια δόση 20 mg ημερησίως για 7 μέρες,, η τιμή AUC αυξήθηκε μόνο και 1,5 και η τιμή Cmax μόνο κατά 1,2 φορές. Η ημιζωή της ραβεπραζόλης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ήταν 12,3 ώρες σε σύγκριση με τις 2,1 ώρες σε υγιείς εθελοντές. Η φαρμακοδυναμική απόκριση (έλεγχος του γαστρικού pH) στις δύο ομάδες ήταν κλινικά συγκρίσιμη.

**Ηλικιωμένοι:**

Η απομάκρυνση της ραβεπραζόλης ήταν λίγο μικρότερη στους ηλικιωμένους. Μετά από 7 μέρες καθημερινής δόσης 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης, η τιμή AUC σχεδόν διπλασιάστηκε, η τιμή Cmax αυξήθηκε κατά 60% και η ημιζωή αυξήθηκε σχεδόν κατά 30% σε σύγκριση με νέους υγιείς εθελοντές. Όμως, δεν βρέθηκαν στοιχεία συσσώρευσης της ραβεπραζόλης.

**Πολυμορφισμός του CYP2C19:**

Μετά από 7 μέρες καθημερινής δόσης 20 mg ραβεπραζόλης, άτομα με αργό μεταβολισμό του CYP2C19 είχαν τιμές AUC και ημιζωής που ήταν περίπου 1,9 και 1,6 φορές συγκριτικά με τις αντίστοιχες παραμέτρους των ατόμων με εκτεταμένο μεταβολισμό, ενώ η τιμή Cmax αυξήθηκε μόνο κατά 40%.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη-κλινικές δράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης αρκετά μεγαλύτερα των μέγιστων επιπέδων έκθεσης στους ανθρώπους, κι έτσι οι ανησυχίες για την ασφάλεια στους ανθρώπους είναι μηδαμινές με βάση τα δεδομένα σε μελέτες ζώων.

Οι μελέτες σχετικά με τη μεταλλοξιογόνο δράση έδωσαν αντίστοιχα αποτελέσματα. Οι εξετάσεις σε κυτταρικές σειρές λεμφώματος ήταν θετικές, άλλα οι εξετάσεις του μικροπυρηνίσκου in vivo και της επιδιόρθωσης του DNA in vitro και in vivo ήταν αρνητικές. Μελέτες καρκινογένεσης έδειξαν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερη ανησυχία για τους ανθρώπους.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Το <επινοηθεία ονομασία> 10 mg και 20 mg γαστροανθεκτικά δισκία περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα.

**Πυρήνας του δισκίου**

Μαννιτόλη,

Βαρύ οξείδιο του μαγνησίου

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη,

Στεαρικό μαγνήσιο

**Ενδιάμεση στοιβάδα:**

Αιθυλοκυτταρίνη,

Βαρύ οξείδιο του μαγνησίου

**Επικάλυψη δισκίου:**

Υπρομελλόζη,

Φθαλικό,

Σεβακικό διβουτυλεστέρα,

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (μόνο στο RABEREN /IASIS 20 mg γαστροανθεκτικά δισκία),

Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (μόνο στο RABEREN /IASIS 10 mg γαστροανθεκτικά δισκία),

Διοξείδιο του τιτανίου (E -171),

Ταλκ,

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν υπάρχουν.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες αλουμινίου/αλουμινίου σε χαρτοκιβώτιο.

**[DK/H/1513/001-002/DC]**

1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 ή 120 γαστροανθεκτικά δισκία.

**[DK/H/1514/001-002/DC]**

1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 ή 120 γαστροανθεκτικά δισκία.

Δεν είναι όλα τα μεγέθη συσκευασίας προς κυκλοφορία.

**6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης (και άλλος χειρισμός)**

Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Laboratorios LICONSA, S.A.

Gran Vía Carlos III 98, 7th

08028 Βαρκελώνη - Ισπανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Συμπληρώνεται ανά έθνος]

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

[Συμπληρώνεται ανά έθνος]

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

[Συμπληρώνεται ανά έθνος]