

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Zulbex 10 mg gastrorezistentne tablete

Zulbex 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zulbex 10 mg gastrorezistentne tablete

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 10 mg natrijevega rabeprazolata, kar ustreza 9,42 mg rabeprazola.

Zulbex 20 mg gastrorezistentne tablete

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg natrijevega rabeprazolata, kar ustreza 18,85 mg rabeprazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

10 mg gastrorezistentne tablete so oranžno roza barve, izbočene, okrogle, s prirezanimi robovi, premera približno 5,7 mm.

20 mg gastrorezistentne tablete so rahlo rjavkasto rumene barve, izbočene, okrogle, premera približno 7,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Zulbex so indicirane za:

- zdravljenje aktivne razjede na dvanajstniku,
- zdravljenje aktivne benigne razjede na želodcu,
- zdravljenje simptomatske erozivne ali ulcerozne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB),
- dolgotrajno obvladovanje GERB (vzdrževalno zdravljenje),
- simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude oblike GERB (simptomatske GERB),
- zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma,
- odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* pri bolnikih s peptično razjedo – v kombinaciji z ustreznima antibiotikoma (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši bolniki:

Aktivna razjeda na dvanajstniku in aktivna benigna razjeda na želodcu: Priporočeni peroralni odmerek za aktivno razjedo na dvanajstniku in aktivno benigno razjedo na želodcu je 20 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Večina bolnikov z aktivno razjedo na dvanajstniku se pozdravi v štirih tednih, pri nekaterih pa so

PI_Text067240_1	13.02.2024 - Updated: 13.02.2024	Page 1 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

včasih potrebni še dodatni štirje tedni zdravljenja. Večina bolnikov z aktivno benigno razjedo na želodcu se pozdravi v šestih tednih, pri nekaj bolnikih pa je včasih potrebnih še dodatnih šest tednov zdravljenja.

Erozivna ali ulcerozna gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB): Priporočeni peroralni odmerek za to bolezen je 20 mg enkrat na dan, jemati ga je treba štiri do osem tednov.

Dolgotrajno obvladovanje GERB (vzdrževalno zdravljenje): Za dolgotrajno obvladovanje lahko uporabimo vzdrževalni odmerek po 20 mg ali 10 mg zdravila Zulbex enkrat na dan glede na bolnikov odziv.

Simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude GERB (simptomatska GERB): 10 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če v štirih tednih simptomi niso odpravljene, so potrebne dodatne preiskave. Ko simptomi izginejo, jih lahko bolnik kasneje uspešno obvladuje z odmerkom po 10 mg enkrat na dan po potrebi.

Zollinger-Ellisonov sindrom: Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 60 mg enkrat na dan. Odmerek lahko povečamo do 120 mg na dan glede na potrebe posameznega bolnika. Dovoljeni so enkratni dnevni odmerki do 100 mg. 120 mg odmerek bo morda treba razdeliti na dva odmerka po 60 mg. Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler obstajajo klinične indikacije.

Odprava okužbe z bakterijo H. pylori: Bolnike z okužbo z bakterijo *H. pylori* je treba zdraviti z eradikacijskim zdravljenjem. Priporočeno je 7-dnevno dajanje naslednje kombinacije:

20 mg zdravila Zulbex dvakrat na dan, 500 mg klaritromicina dvakrat na dan in 1 g amoksicilina dvakrat na dan.

Okvara ledvic ali jeter: Bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerkov ni treba prilagajati.

Za uporabo zdravila Zulbex pri zdravljenju bolnikov s hudo jetrno okvaro glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Zulbex pri zdravljenju otrok ni priporočljiva, ker z njegovo uporabo pri tej skupini bolnikov ni izkušenj.

Način uporabe

Pri indikacijah, pri katerih je potrebno odmerjanje enkrat na dan, mora bolnik tablete Zulbex jemati zjutraj, pred zajtrkom. Čeprav tako čas jemanja kot tudi vnos hrane ne vplivata na delovanje natrijevega rabeprazolata, tak urnik odmerjanja izboljša bolnikovo sodelovanje.

Bolnike je treba opozoriti, da tablet Zulbex ne smejo žvečiti ali zdrobiti, ampak jih morajo pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatski odziv na zdravljenje z natrijevim rabeprazolatom ne izključuje možnosti malignega

PI_Text067240_1	13.02.2024 - Updated: 13.02.2024	Page 2 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obolenja želodca ali požiralnika, zato moramo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zulbex izključiti možnost malignega obolenja.

Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno pri tistih, ki se zdravijo več kot eno leto) so potrebne redne kontrole.

Tveganja za pojav navzkrižnih preobčutljivostnih reakcij s substituiranimi benzimidazoli ne moremo izključiti.

Bolnike je treba opozoriti, da tablet Zulbex ne smejo žvečiti ali zdrobiti, ampak jih morajo pogoltniti cele.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Zulbex pri zdravljenju otrok ni priporočljiva, ker z njegovo uporabo pri tej skupini bolnikov ni izkušenj.

V pomarketiškem obdobju so poročali o krvnih diskrazijah (trombocitopeniji in nevtropeniji). V večini primerov, pri katerih ni bilo možno ugotoviti drugega vzroka, ti učinki niso bili zapleteni in so prenehali po prekinitvi zdravljenja z rabeprazolom.

V kliničnih raziskavah in po prihodu zdravila na trg so poročali o nepravilnostih v ravneh jetrnih encimov. V večini primerov, pri katerih ni bilo možno ugotoviti drugega vzroka, ti učinki niso bili zapleteni in so izginili po prekinitvi zdravljenja z rabeprazolom.

V raziskavi pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro niso našli dokazov o pomembnih težavah v zvezi z varnostjo zdravila v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki so se ujemale po starosti in spolu. Ker pa ni nobenih kliničnih podatkov o uporabi rabeprazola pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter, je pri njih priporočljivo, da je zdravnik ob prvi uvedbi zdravljenja z zdravilom Zulbex previden.

Sočasno jemanje atazanavirja in zdravila Zulbex ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, vključno z zdravilom Zulbex, morda lahko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile* (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je rabeprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke. Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o merjenju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine vitamina D in kalcija.

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba rabeprazola z metotreksatom

Podatki v literaturi kažejo, da lahko pri sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke z metotreksatom (predvsem v velikih odmerkih; glejte navodila glede predpisovanja metotreksata) pride do povečanja in podaljšanja serumskih koncentracij metotreksata in/ali njegovega presnovka, kar lahko povzroči toksičnost metotreksata. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata bo pri nekaterih bolnikih morda treba razmisliti o začasnem prenehanju zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Vpliv na absorpcijo vitamina B12

Natrijev rabeprazolat, kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B12 (ciankobalamin) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 (ciankobalamina) ali če so se pojavili značilni klinični simptomi.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgijska, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Zulbex. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Zulbex (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Okvara ledvic

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) so opazili pri bolnikih, ki prejemajo rabeprazol, pojavi pa se lahko kadar koli med zdravljenjem z rabeprazolom (glejte poglavje 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis lahko napreduje v okvaro ledvic.

Pri sumu na akutni tubulointersticijski nefritis je treba zdravljenje z rabeprazolom ukiniti in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natrijev rabeprazolat močno in dolgotrajno zavira izločanje želodčne kisline, zato lahko pride do medsebojnega delovanja z učinkovinami, katerih absorpcija je odvisna od vrednosti pH. Sočasno dajanje natrijevega rabeprazolata in ketokonazola ali itrakonazola lahko povzroči znatno zmanjšanje plazemske koncentracije antimikotika, zato je pri sočasnem jemanju ketokonazola ali itrakonazola in zdravila Zulbex posamezne bolnike morda treba spremljati, da ugotovimo, ali je potrebna prilagoditev odmerka.

V kliničnih raziskavah so antacide dajali skupaj z rabeprazolom; v specifični raziskavi medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih interakcij s tekočimi antacidi.

Sočasno dajanje 300 mg atazanavirja ali 100 mg ritonavirja in omeprazola (40 mg enkrat na dan) ali 400 mg atazanavirja in lansoprazola (60 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih povzročilo znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju. Absorpcija atazanavirja je odvisna od vrednosti pH. Čeprav raziskave niso bile opravljene, se pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke pričakujejo

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

podobni rezultati, zato se zaviralcev protonske črpalke, vključno z rabeprazolom, ne sme dajati sočasno z atazanvirjem (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Opisani primeri, objavljene populacijske farmakokinetične študije in retrospektivne analize kažejo, da lahko pri sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke z metotreksatom (predvsem v velikih odmerkih; glejte navodila glede predpisovanja metotreksata) pride do povečanja in podaljšanja serumskih koncentracij metotreksata in/ali njegovega presnovka hidroksimetotreksata. Niso pa opravili nobenih formalnih študij medsebojnega delovanja metotreksata z zaviralci protonske črpalke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o varnosti uporabe rabeprazola med nosečnostjo ni. V študijah razmnoževanja pri podganah in kuncih natrijev rabeprazolat ni vplival na plodnost in ni imel škodljivih učinkov na plod, čeprav so pri podganah opazili manjši fetoplacentarni prehod. Zdravilo Zulbex je kontraindicirano med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se natrijev rabeprazolat izloča v materino mleko. Študij pri doječih ženskah ni bilo, vendar pa se natrijev rabeprazolat pri podganah izloča v mleko, zato se zdravilo Zulbex v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na farmakodinamične lastnosti in profil neželenih učinkov ni verjetno, da bi zdravilo Zulbex vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če pa zaradi zaspanosti pride do zmanjšane pozornosti, je priporočljivo, da se bolniki izogibajo vožnji in upravljanju zapletenih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih z rabeprazolom, so bili glavobol, driska, bolečine v trebuhu, astenija, napenjanje, izpuščaji in suha usta. Večina neželenih učinkov, ki se je pojavila med kliničnimi raziskavami, je bila blaga ali zmerna in prehodna.

V kliničnih raziskavah in pomarketiškem obdobju so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Neželeni učinki so po pogostosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah po pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba				

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni krvi in limfatičnega sistema			nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost ^{1,2}		
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	nespečnost	živčnost	depresija		zmedenost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	somnolenca			
Očesne bolezni			motnje vida		
Žilne bolezni					periferni edem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinuzitis			
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, zaprtje, napenjanje, polipi fundičnih žlez (benigni)	dispepsija, suha usta, spahovanje	gastritis, stomatitis, motnje okušanja		mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis, zlatenica, hepatična encefalopatija ³		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, eritem ²	pruritus, potenje, bulozne reakcije ²	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)	Subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	nespecifične bolečine, bolečine v hrbtu	mialgija, krči v nogah, artralgija, zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)			
Bolezni sečil		okužba sečil	tubulointersticij		

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			ski nefritis (z možnostjo napredovanja v okvaro ledvic)		
Motnje reprodukcije in dojk					ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, gripi podobna bolezen	bolečine v prsnem košu, mrzlica, povišana telesna temperatura			
Preiskave		zvišane ravni jetrnih encimov ³	povečanje telesne mase		

¹ Vključuje otekanje obraza, hipotenzijo in dispnejo.

² Eritem, bulozne reakcije in preobčutljivostne reakcije so običajno izginili po prekinitvi zdravljenja.

³ Pri bolnikih s cirozo so redko poročali o hepatični encefalopatiji. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter je priporočljivo, da je zdravnik ob prvi uvedbi zdravljenja z zdravilom Zulbex previden (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim ali naključnim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Največji ugotovljeni odmerek ni bil večji od 60 mg dvakrat na dan oziroma 160 mg enkrat na dan. Učinki so običajno minimalni in ustrezajo znanemu profilu neželenih učinkov ter so reverzibilni brez nadaljnega zdravniškega posredovanja. Specifični antidot ni znan. Natrijev rabeprazolat se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, zato ga z dializo ne moremo odstraniti iz telesa. Kot velja tudi za vse druge primere prevelikega odmerjanja, mora biti zdravljenje simptomatsko s splošnimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke,

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

oznaka ATC: A02BC04.

Mehanizem delovanja

Natrijev rabeprazolat spada v skupino antisekrecijskih zdravil, substituiranih benzimidazolov, ki nimajo antiholinergičnega in antagonističnega učinka na histaminske receptorje H₂, ampak s specifičnim zaviranjem encima H⁺/K⁺-ATP-aze (kislinske ali protonske črpalke) zmanjšajo izločanje želodčne kisline. Učinek je odvisen od odmerka in povzroči zaviranje tako bazalnega kot stimuliranega izločanja želodčne kisline ne glede na stimulus. Študije na živalih kažejo, da se natrijev rabeprazolat po odmerjanju hitro odstrani iz plazme in želodčne sluznice. Kot šibka baza se rabeprazol hitro absorbira ne glede na velikost odmerka in se kopiči v kislem okolju parietalnih celic. Rabeprazol se pretvori v aktivno sulfenamidno obliko s protonacijo in nato reagira z razpoložljivimi cisteini na protonski črpalki.

Farmakodinamični učinki

Antisekrecijsko delovanje: Po zaužitju 20 mg odmerka natrijevega rabeprazolata antisekrecijski učinek nastopi v eni uri, največji učinek pa se pojavi v dveh do štirih urah. 23 ur po prvem odmerku natrijevega rabeprazolata je zaviranje bazalnega izločanja kisline 69-odstotno, zaviranje s hrano spodbujenega izločanja kisline pa je 82-odstotno. Zaviranje traja do 48 ur. Zaviralni učinek natrijevega rabeprazolata na izločanje kisline se rahlo poveča po večkratnih odmerkih enkrat na dan, po treh dneh pa se ustali. Po prenehanju jemanja zdravila se izločanje kisline normalizira v dveh do treh dneh.

Zmanjšana kislost v želodcu iz kakršnega koli razloga, vključno z zaviralci protonske črpalke, kot je npr. rabeprazol, poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke morda lahko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile*.

Učinki na serumsko koncentracijo gastrina: V kliničnih raziskavah so bolnike do 43 mesecev zdravili z odmerkom 10 ali 20 mg natrijevega rabeprazolata enkrat na dan. Serumska koncentracija gastrina se je v prvih dveh do osmih tednih povečala, kar kaže na zaviralni učinek na izločanje kisline, v nadaljevanju zdravljenja pa je ostala stabilna. Po prenehanju zdravljenja, običajno v enem do dveh tednih, se je koncentracija gastrina vrnila v stanje pred zdravljenjem.

V vzorcih biopsij želodca (iz antruma in fundusa) pri več kot 500 bolnikih, ki so do osem tednov prejeli rabeprazol ali podobno zdravilo, niso ugotovili sprememb v histologiji enterokromafinskih celic (ECL), stopnji gastritisa, pogostosti atrofičnega gastritisa in intestinalne metaplazije ali v porazdelitvi okužbe s *H. pylori*. Pri več kot 250 bolnikih, ki so jih spremljali 36 mesecev neprekinjenega zdravljenja, niso opazili nobenih pomembnih sprememb glede na stanje pred zdravljenjem.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveča, vrne v referenčno območje.

Drugi učinki: Do sedaj niso ugotovili sistemskih učinkov natrijevega rabeprazolata na osrednje živčevje ter na srčno-žilni in respiratorni sistem. Peroralni odmerki 20 mg natrijevega rabeprazolata, ki so jih dajali dva tedna, niso imeli učinka na delovanje ščitnice, presnovo ogljikovih hidratov ali koncentracijo naslednjih hormonov v obtoku: občitničnega hormona, kortizona, estrogena, testosterona, prolaktina, holecistokinina, sekretina, glukagona, folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), renina, aldosterona ali somatotropnega hormona.

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klinična učinkovitost in varnost

Študije pri zdravih preiskovancih so pokazale, da natrijev rabeprazolat nima klinično pomembnih interakcij z amoksicilinom. Rabeprazol ne vpliva na plazemsko koncentracijo amoksicilina ali klaritromicina, če ga uporabljamo sočasno z namenom odpraviti okužbo s *H. pylori* v zgornjih prebavilih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Zdravilo Zulbex je narejeno v farmacevtski obliki gastrorezistentnih tablet, ki vsebujejo natrijev rabeprazolat. Ta oblika je nujna zaradi rabeprazolove nestabilnosti v kislem okolju. Absorpcija rabeprazola se tako začne šele po tem, ko tableta zapusti želodec. Absorpcija rabeprazola je hitra, največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 3,5 ure po zaužitju 20-miligramskega odmerka. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) rabeprazola in AUC sta linearni v razponu odmerkov od 10 mg do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost 20-miligramskega peroralnega odmerka (v primerjavi z intravenskim dajanjem) je približno 52-odstotna, kar je v veliki meri posledica presistemske presnove. Poleg tega se biološka uporabnost z večkratnim dajanjem ne poveča. Pri zdravih preiskovancih znaša plazemski razpolovni čas približno eno uro (od 0,7 do 1,5 ure), celotni telesni očistek pa je ocenjen na 283 ± 98 ml/min. Opazili niso nobenih kliničnih interakcij s hrano. Tako hrana kot čas dajanja zdravila ne vplivata na absorpcijo natrijevega rabeprazolata.

Porazdelitev: Pri ljudeh se na plazemske beljakovine veže približno 97 % rabeprazola.

Biotransformacija in izločanje: Tako kot drugi zaviralci protonske črpalke se tudi natrijev rabeprazolat presnavlja prek citokromskega sistema P450 (CYP450). Raziskave *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da se natrijev rabeprazolat presnavlja z izoencimi citokroma CYP450 (CYP2C19 in CYP3A4). V teh raziskavah rabeprazol v pričakovanih plazemskih koncentracijah ni niti spodbujal niti zaviral CYP3A4; čeprav na podlagi študij *in vitro* ne moremo vedno zanesljivo napovedati, kakšen bo status *in vivo*, te ugotovitve kažejo, da med rabeprazolom in ciklosporinom ni pričakovati interakcij. Pri ljudeh sta glavna presnovka v plazmi tioeter (M1) in karboksilna kislina (M6), sulfon (M2), desmetil tioeter (M4) in konjugat merkapturne kisline (M5) pa so manj pomembni presnovki, ki so prisotni v manjši koncentraciji. Samo desmetilni presnovek (M3) ima šibek antisekrecijski učinek, toda v plazmi ni prisoten.

Po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg s ^{14}C označenega natrijevega rabeprazolata se s sečem ni izločilo nič nespremenjene učinkovine. Približno 90 % odmerka se je izločilo s sečem predvsem v obliki konjugata merkapturne kisline (M5) in karboksilne kisline (M6) ter v obliki dveh neznanih presnovkov. Preostali del odmerka se je izločil z blatom.

Spol: Ob upoštevanju telesne mase in višine po enkratnem 20-miligramskem odmerku rabeprazola med spoloma ni pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih.

Okvarjeno delovanje ledvic: Pri bolnikih s stabilno končno ledvično odpovedjo, ki so potrebovali vzdrževalno hemodializo (kreatininski očistek ≤ 5 ml/min/1,73 m²), je bila porazdelitev rabeprazola zelo podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Pri teh bolnikih sta bili AUC in C_{max} za približno 35 % manjši kot pri zdravih prostovoljcih. Pri zdravih prostovoljcih je bil srednji razpolovni čas rabeprazola 0,82 ure, pri bolnikih med hemodializo 0,95 ure in po dializi 3,6 ure. Očistek zdravila pri bolnikih z ledvično boleznijo, ki so potrebovali vzdrževalno hemodializo, je bil približno dvakrat večji kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvarjeno delovanje jeter: Po dajanju enkratnega 20-miligramskega odmerka rabeprazola bolnikom z blago do zmerno kronično jetrno okvaro se je AUC podvojila, razpolovni čas rabeprazola pa se je v primerjavi z zdravimi prostovoljci 2- do 3-krat podaljšal. Vendar pa se je po 7-dnevem dajanju odmerka po 20 mg na dan AUC povečala le za 1,5-krat, C_{max} pa za 1,2-krat. Razpolovni čas

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

rabeprazola pri bolnikih z jetrno okvaro je bil 12,3 ure v primerjavi z 2,1 uro pri zdravih prostovoljcih. Farmakodinamični odziv na uravnavanje vrednosti pH v želodcu v obeh skupinah je bil klinično primerljiv.

Starejši bolniki: Izločanje rabeprazola je bilo pri starejših bolnikih nekoliko zmanjšano. Po 7-dnevnem dajanju odmerka po 20 mg natrijevega rabeprazolata na dan se je AUC približno podvojila, C_{max} se je povečala za 60 %, $t_{1/2}$ pa se je podaljšal za približno 30 % v primerjavi z zdravimi mladimi prostovoljci. Vendar ni bilo nobenih dokazov o kopičenju rabeprazola.

Druge posebne populacije

Polimorfizem CYP2C19: Po 7-dnevnem dajanju odmerka po 20 mg rabeprazola na dan sta bila pri preiskovancih, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19, AUC in $t_{1/2}$ približno 1,9- oz. 1,6-krat večja kot pri tistih z dobro presnovo z encimom CYP2C19, C_{max} pa se je povečala le za 40 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na zanemarljiv pomen za klinično uporabo.

Rezultati raziskav mutagenosti so bili dvoumni. Testi na celični liniji limfoma pri miših so bili pozitivni, mikronukleusni testi *in vivo* in testi popravljanja DNK *in vivo* in *in vitro* pa so bili negativni. Raziskave kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)
lahki magnezijev oksid (E530)
hidroksipropilceluloza (E463)
delno substituirana hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

etilceluloza (E462)
lahki magnezijev oksid (E530)
hipromelozaftalat
diacetilirani monogliceridi (E472a)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172) – samo pri jakosti 10 mg
rumeni železov oksid (E172) – samo pri jakosti 20 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

1.3.1	Rabeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC folija, Al folija): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 in 100 gastrorezistentnih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01724/001-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 2. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 12. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 5. 2024