

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rabeprazol Teva 10 mg gastrorezistentne tablete

Rabeprazol Teva 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 10 mg natrijevega rabeprazolata.

Ena 20 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg natrijevega rabeprazolata.

Pomožne snovi

Ena 10 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 0,34 mg laktoze.

Ena 20 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 0,68 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentna tableta.

10 mg: rožnata, okrogla tableta, s črnim natisnjenim napisom »N« in »10« na eni strani tablete.

20 mg: rumena, okrogla tableta, s črnim natisnjenim napisom »93«, »64«. Tablete so ravne na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rabeprazol je indiciran za:

- zdravljenje aktivne razjede na dvanajstniku;
- zdravljenje aktivne benigne razjede na želodcu;
- zdravljenje simptomatske erozivne ali ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB);
- dolgotrajno zdravljenje GERB (vzdrževalno zdravljenje);
- simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude GERB (simptomatske GERB);
- zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma;
- v kombinaciji z ustreznimi antibakterijskimi terapevtskimi režimi za eradikacijo bakterije *Helicobacter pylori* pri bolnikih s peptično razjedo (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli/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. Vzeti ga je treba enkrat dnevno, in sicer zjutraj.

Aktivna razjeda na dvanajstniku se pri večini bolnikov pozdravi v 4 tednih, vendar bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatne 4 tedne zdravljenja.

Aktivna benigna razjeda na želodcu se pri večini bolnikov pozdravi v 6 tednih, vendar bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatnih 6 tednov zdravljenja.

Erozivna ali ulcerativna gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

Priporočeni peroralni odmerek za zdravljenje te bolezni je 20 mg. Jemati ga je treba enkrat dnevno,

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

zdravljenje pa traja 4 do 8 tednov.

Dolgotrajno zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje)

Pri dolgotrajni obravnavi se lahko uporablja vzdrževalni odmerek 10 mg ali 20 mg enkrat dnevno, odvisno od bolnikovega odziva.

Simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatske GERD)

10 mg enkrat dnevno pri bolnikih brez ezofagitisa. Če v 4 tednih zdravljenja bolnikovi simptomi še niso pod nadzorom, je treba opraviti nadaljnje preiskave. Ko simptomi izginejo, je mogoče simptome nadzorovati z uporabo režima po potrebi v odmerku 10 mg enkrat dnevno, s tem, da bolnik vzame odmerek samo, kadar je to potrebno.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Običajni začetni odmerek za odrasle je 60 mg enkrat dnevno. Glede na potrebe posameznega bolnika se lahko odmerek poveča na največ 120 mg dnevno. Odmerke do 100 mg dnevno lahko bolnik vzame v enkratnem odmerku. 120 mg odmerek bo morda treba razdeliti na dva odmerka, torej dvakrat dnevno po 60 mg. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler je klinično indicirano.

Eradikacija bakterije H. pylori

Bolniki, okuženi z bakterijo *H. pylori*, morajo prejeti eradikacijsko terapijo. Priporoča se 7-dnevno jemanje naslednje kombinacije:

20 mg natrijevega rabeprazolata dvakrat dnevno + 500 mg klaritromicina dvakrat dnevno in 1 g amoksicilina dvakrat dnevno.

Za indikacije, pri katerih je potrebno zdravljenje enkrat dnevno, je treba jemati natrijev rabeprazolat zjutraj, pred zajtrkom. Čeprav se je izkazalo, da niti čas dneva niti uživanje hrane nimata učinka na delovanje zdravila, bo ta režim bolniku olajšal sodelovanje v zdravljenju.

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

Okvara ledvic in jeter

Bolnikom z okvaro ledvic ali jeter ni treba prilagoditi odmerka.

Uporaba natrijevega rabeprazolata za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro jeter je opisana v poglavju 4.4.

Otroci

Uporabe natrijevega rabeprazolata pri otrocih ne priporočamo, ker z uporabo zdravila v tej skupini bolnikov še ni izkušenj.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev rabeprazolat je kontraindiciran pri bolnikih, ki so preobčutljivi za natrijev rabeprazolat ali katerokoli od pomožnih snovi.

Natrijev rabeprazolat je kontraindiciran v obdobju nosečnosti in dojenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tudi če se simptomi med zdravljenjem z natrijevim rabeprazolatom izboljšajo, to ne izključuje prisotnosti maligne bolezni želodca ali požiralnika, zato je treba pred začetkom zdravljenja z natrijevim rabeprazolatom izključiti možnost maligne bolezni.

Bolnike, ki se zdravijo dolgoročno (zlasti tiste, ki se zdravijo dalj kot eno leto), je treba redno

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

nadzorovati.

Tveganja za navzkrižne preobčutljivostne reakcije z drugimi zaviralci protonske črpalke ali substituiranimi benzimidazoli ni mogoče izključiti.

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

Uporabe natrijevega rabeprazolata pri otrocih ne priporočamo, ker z uporabo zdravila v tej skupini bolnikov še ni izkušenj.

V obdobju trženja zdravila so poročali o krvnih diskrazijah (trombocitopenija in nevtropenija). Pri večini bolnikov, kjer niso odkrili drugega vzroka, so bile nepravilnosti brez zapletov in so izginile ob prenehanju zdravljenja z rabeprazolom.

Med kliničnimi preskušnji so opazili nepravilnosti jetrnih encimov, o katerih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Pri večini bolnikov, kjer niso odkrili drugega vzroka, so bile nepravilnosti brez zapletov in so izginile ob prenehanju zdravljenja z rabeprazolom.

V študiji 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. Vendar, ker ni kliničnih podatkov o uporabi natrijevega rabeprazolata pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter, se zdravnikom priporoča previdnost, ko pri teh bolnikih uvajajo zdravljenje z natrijevim rabeprazolatom.

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

Sočasne uporabe atazanavirja z natrijevim rabeprazolatom ne priporočamo (glejte poglavje 4.5). Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze ali galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v velikih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko nekoliko povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtnice, predvsem pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlom za kar 10 – 40 %. Nekatera od teh povečanj so lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti oskrbovani skladno s kliničnimi smernicami in morajo imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija

O hudi hipomagneziemiji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je rabeprazol, najmanj tri mesece in v večini primerov eno leto. Huda oblika hipomagneziemije se lahko kaže kot utrujenost, stanje z dolgotrajnimi krči zaradi pomanjkanja kalcija v krvi in intersticijski tekočini, blodnje, krči, omotica, vertikalna aritmija. Ti simptomi so lahko prikriti in jih je zato tudi lažje spregledati. Pri večini bolnikov se hipomagneziemija izboljša, po dajanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih, za katere se predvideva dolgotrajno zdravljenje ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (kot na primer diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natrijev rabeprazolat učinkovito in dolgotrajno zavre izločanje želodčne kisline. Možno je medsebojno delovanje s spojinami, katerih absorpcija je odvisna od vrednosti pH. Sočasna uporaba natrijevega rabeprazolata s ketokonazolom ali itrakonazolom lahko povzroči pomembno znižanje

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

ravni antimikotika v plazmi. Zato bo morda treba nadzorovati posamezne bolnike, ki jemljejo ketokonazol ali itrakonazol sočasno z natrijevim rabeprazolatom, da bi ugotovili, ali je potrebna prilagoditev odmerka.

V kliničnih preskušanjih so uporabljali antacide sočasno z natrijevim rabeprazolatom in v specifični študiji medsebojnega delovanja med zdravili niso opazili medsebojnega delovanja s tekočimi antacidi.

Sočasna uporaba 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja z omeprazolom (40 mg enkrat dnevno) ali 400 mg atazanavirja z lansoprazolom (60 mg enkrat dnevno) pri zdravih prostovoljcih je povzročila pomembno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju. Absorpcija atazanavirja je odvisna od vrednosti pH. Čeprav tega niso raziskali, je podobne rezultate mogoče pričakovati tudi pri drugih zaviralcih protonске črpalke. Zato se zaviralcev protonске črpalke, vključno z rabeprazolom, ne sme uporabljati sočasno z atazanavirjem (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varnosti uporabe rabeprazola pri nosečnicah ni podatkov. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene s podganami in kunci, niso dale dokazov o zmanjšani plodnosti ali poškodbi plodu zaradi natrijevega rabeprazolata, čeprav pri podganah manjša količina zdravila prehaja v posteljico in plod. Natrijev rabeprazolat je med nosečnostjo kontraindiciran.

Dojenje

Ni znano, ali se natrijev rabeprazolat pri ljudeh izloča v materino mleko. Študij pri doječih ženskah niso opravili. Vendar se natrijev rabeprazolat izloča v mleko podgan. Zato sega med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti in profila neželenih učinkov ni verjetno, da bi natrijev rabeprazolat povzročil poslabšanje sposobnosti za vožnjo ali za uporabo strojev. Vendar se vožnja in uporaba zapletenih strojev odsvetujeta, če je bolnik zaradi zaspanosti manj zbran.

4.8 Neželeni učinki

Neželene reakcije na zdravilo, o katerih so med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji z rabeprazolom najpogosteje poročali, so bile glavobol, diareja, bolečine v trebuhu, astenija, flatulenca, izpuščaj in suha usta. Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so bili večinoma blagi ali zmerni ter prehodni.

Med kliničnimi preskušnji in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Pogostost je določena kot: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba				
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija,		

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

			levkocitoza		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost*, **		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			anoreksija		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	živčnost	depresija		zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	zaspanost			
<i>Očesne bolezni</i>			motnja vida		
<i>Žilne bolezni</i>					periferni edem
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinuzitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	diareja, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, zaprtje, flatulenca	dispepsija, suha usta, spahovanje	gastritis, stomatitis, motnje okušanja		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			hepatitis, zlatenica, jetrna encefalopatija ***		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaj, eritem**	pruritis, znojenje, bulozne reakcije**	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</i>	nespecifične bolečine, bolečine v hrbtu	mialgija, krči v nogah, artralgija, zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)			
<i>Bolezni sečil</i>		okužba sečil	intersticijski nefritis		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu</i>	astenija, bolezen, podobna gripi	bolečine v prsih, mrzlica,			

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

<i>aplikacije</i>		pireksija			
<i>Preiskave</i>		povišanje ravni jetrnih encimov***	povečanje telesne mase		

* Vključuje otekanje obraza, hipotenzijo in dispnejo.

** Eritem, bulozne reakcije in preobčutljivostne reakcije so ponavadi izginili po prenehanju zdravljenja.

*** Pri bolnikih z že obstoječo cirozo so poročali o redkih primerih jetrne encefalopatije. Zdravnikom se priporoča previdnost, ko pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter uvajajo zdravljenje z natrijevim rabeprazolatom (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim ali nenamernim prevelikim odmerjanjem so omejene. Največja ugotovljena izpostavljenost ni preseгла 60 mg dvakrat dnevno ali 160 mg enkrat dnevno. Učinki so večinoma minimalni, značilni za znani profil neželenih učinkov in reverzibilni brez nadaljnega zdravniškega posredovanja. Specifičen antidot ni znan. Natrijev rabeprazolat se obsežno veže na beljakovine, zato ga ni mogoče dializirati. Kot pri vsakem prevelikem odmerjanju mora biti zdravljenje simptomatsko in mora vključevati uporabo splošnih podpornih ukrepov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni prebavil in presnove; zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa; zaviralci protonske črpalke.

Oznaka ATC: A02B C04

Način delovanja

Natrijev rabeprazolat spada v skupino antisekretornih spojin, substituiranih benzimidazolov, ki ne kažejo antiholinergičnih lastnosti ali lastnosti antagonistov histaminskih receptorjev H₂, vendar s specifično inhibicijo encima H⁺/K⁺-ATPaze (kislinke ali protonske črpalke) zavirajo izločanje želodčne kisline. Učinek je odvisen od odmerka in vodi v zaviranje tako bazalnega kot stimuliranega izločanja želodčne kisline, ne glede na dražljaj. Študije na živalih kažejo, da natrijev rabeprazolat po aplikaciji hitro izgine iz plazme in želodčne sluznice. Rabeprazol, ki je šibka baza, se po vseh odmerkih hitro absorbira, koncentrira pa se v kislem okolju parietalnih celic. Rabeprazol se s protonacijo pretvori v aktivno sulfenamidno obliko, nato pa reagira z razpoložljivimi cisteini na protonski črpalki.

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline

Po peroralni aplikaciji 20 mg odmerka natrijevega rabeprazolata se zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline pojavi v eni uri, učinek pa je največji v 2 do 4 urah. 23 ur po prvem odmerku natrijevega rabeprazolata je zaviranje bazalnega izločanja kisline 69-odstotno in izločanje, ki ga stimulira hrana, 82-odstotno, zaviranje pa traja do 48 ur. Zaviralni učinek natrijevega rabeprazolata na izločanje kisline se nekoliko poveča ob ponavljanju enkrat dnevno, v 3 dneh pa je doseženo ustaljeno zaviranje. Ko zdravilo ukinemo, se izločanje kisline normalizira v 2 do 3 dneh.

Zmanjšana želodčna kislost iz kakršnegakoli vzroka, vključno z zaviralci protonske črpalke, v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile*.

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

Učinki na serumski gastrin

V kliničnih študijah so bolnike zdravili enkrat dnevno z 10 ali 20 mg odmerkom natrijevega rabeprazolata; zdravljenje je trajalo do 43 mesecev. Serumske ravni gastrina so se v prvih 2 do 8 tednih povečale, kar odraža zaviralni učinek na izločanje kisline, in so med nadaljevanjem zdravljenja ostale stabilne. Vrednosti gastrina so se ponavadi v 1 do 2 tednih po prekinitvi zdravljenja povrnile na ravni pred zdravljenjem.

V vzorcih, pridobljenih z biopsijo človeškega želodca (antruma in fundusa) pri več kot 500 bolnikih, ki so do 8 tednov prejeli rabeprazol ali primerjalno zdravljenje, niso odkrili sprememb v histologiji enterokromafinskih celic (ECL), stopnji gastritisa, pojavnosti atrofičnega gastritisa in intestinalne metaplazije ali distribucije okužbe z bakterijo *H. pylori*. Pri več kot 250 bolnikih, ki so jih spremljali v 36-mesečnem obdobju neprekinjenega zdravljenja, niso opazili pomembnih sprememb glede na izvide pred začetkom zdravljenja.

Drugi učinki

Do zdaj niso odkrili sistemskih učinkov natrijevega rabeprazolata na osrednje živčevje, srce in ožilje ter dihala. Natrijev rabeprazolat, ki so ga dajali 2 tedna v peroralnih odmerkih po 20 mg, ni imel učinka na delovanje ščitnice, presnovo ogljikovih hidratov ali ravni paratiroidnega hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, holecistokinina, sekretina, glukagona, folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), renina, aldosterona ali somatotropina v obtoku.

Študije, v katerih so sodelovale zdrave osebe, so pokazale, da natrijev rabeprazolat nima klinično pomembnih interakcij z amoksicilinom. Rabeprazol nima škodljivega učinka na koncentracije amoksicilina ali klaritromicina v plazmi, kadar zdravila uporabljamo sočasno za namen eradikacije okužbe zgornjih prebavil z bakterijo *H. pylori*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Rabeprazol Teva vsebuje natrijev rabeprazolat v obliki tablet z enterično oblogo (gastrorezistentnih tablet). Ta oblika je nujna, ker je rabeprazol nestabilen v kislinah. Absorpcija rabeprazola se torej začne šele potem, ko tableta zapusti želodec. Absorpcija je hitra, ravni rabeprazola v plazmi pa so najvišje približno 3,5 ure po 20 mg odmerku. Najvišje koncentracije (C_{max}) rabeprazola v plazmi in površina pod krivuljo (AUC) so linearne v razponu odmerkov od 10 mg do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost peroralnega 20 mg odmerka (v primerjavi z intravensko aplikacijo) je približno 52-odstotna. To je v veliki meri rezultat predsistemske presnove. Poleg tega ni videti, da bi se biološka uporabnost večala s ponavljajočo se uporabo. Pri zdravih osebah je razpolovni čas izločanja iz plazme približno eno uro (razpon od 0,7 do 1,5 ure), sistemski očistek pa ocenjujejo na 283 ± 98 ml/min. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja s hrano ni bilo. Na absorpcijo natrijevega rabeprazolata ne vplivata niti hrana niti čas dneva, ko se zdravilo uporabi.

Porazdelitev

Približno 97 % rabeprazola se veže na beljakovine v človeški plazmi.

Presnova in izločanje

Natrijev rabeprazolat, kakor tudi druga zdravila iz skupine zaviralcev protonske črpalke, presnavlja citokrom P450 (CYP450), jetni sistem za presnovo zdravil. Študije *in vitro* z mikrosomi v človeških jetrih so pokazale, da natrijev rabeprazolat presnavljajo izoencimi citokroma CYP450 (CYP2C19 in CYP3A4). V teh študijah rabeprazol v pričakovanih koncentracijah v človeški plazmi niti ne inducira niti ne zavira encima CYP3A4; in čeprav študije *in vitro* ne napovedujejo vedno stanja *in vivo*, ta odkritja kažejo, da med rabeprazolom in ciklosporinom ni pričakovati medsebojnega delovanja. Pri

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

Ljudem sta glavna presnovka v plazmi tioeter (M1) in karboksilna kislina (M6). V manjših količinah so opazili sulfon (M2), desmetil-tioeter (M4) in konjugat merkapturne kisline (M5), ki so manj pomembni presnovki. Samo desmetilni presnovek (M3) nekoliko zaviralno deluje na izločanje želodčne kisline, vendar ni prisoten v plazmi.

Po enkratnem 20 mg odmerku natrijevega rabeprazolata, označenega s ^{14}C , se z urinom ni izločilo nič nespremenjenega zdravila. Približno 90 % odmerka se je izločilo z urinom, v glavnem v obliki dveh presnovkov, konjugata merkapturne kisline (M5) in karboksilne kisline (M6), in dveh neznanih presnovkov. Preostanek odmerka se je izločil z blatom.

Spol

Ob upoštevanju telesne mase in višine po enkratnem 20 mg odmerku rabeprazola ni pomembnih razlik med spoloma, kar zadeva farmakokinetične parametre.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s stabilno okvaro ledvic v zadnjem stadiju, ki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje s hemodializo (kreatininski očistek $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), je razpoložljivost rabeprazola zelo podobna tisti pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} sta bili pri teh bolnikih za približno 35 % manjši od ustreznih parametrov pri zdravih prostovoljcih. Povprečni razpolovni čas rabeprazola je bil pri zdravih prostovoljcih 0,82 ure, pri bolnikih med hemodializo 0,95 ure, po dializi pa 3,6 ure. Očistek zdravila pri bolnikih z boleznijo ledvic, ki so potrebovali vzdrževalno hemodializo, je bil približno dvakrat večji kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvara jeter

Po uporabi enkratnega 20 mg odmerka rabeprazola pri bolnikih s kronično blago do zmerno okvaro jeter se je vrednost AUC podvojila, razpolovni čas rabeprazola pa se je 2- do 3-krat podaljšal v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Vendar se je po 7-dnevnem odmerjanju 20 mg na dan vrednost AUC povečala samo za 1,5-krat, vrednost C_{max} pa samo za 1,2-krat. Razpolovni čas rabeprazola pri bolnikih z okvaro jeter je bil 12,3 ure v primerjavi z 2,1 ure pri zdravih prostovoljcih. Farmakodinamični odziv (nadzor nad vrednostjo pH v želodcu) je bil med skupinama klinično primerljiv.

Starejši bolniki

Izločanje rabeprazola je bilo pri starejših bolnikih nekoliko zmanjšano. Po 7 dneh vsakodnevne odmerjanja natrijevega rabeprazolata po 20 mg se je vrednost AUC približno podvojila, vrednost C_{max} se je povečala za 60 %, vrednost $t_{1/2}$ pa se je povečala za približno 30 % v primerjavi z mladimi zdravimi prostovoljci. Vendar ni bilo dokazov o kopičenju rabeprazola.

Polimorfizem pri presnovi z encimom CYP2C19

Po odmerjanju 20 mg dnevno, ki je trajalo 7 dni, so imeli bolniki, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19, vrednost AUC za približno 1,9-krat in vrednost $t_{1/2}$ za približno 1,6-krat večjo od ustreznih parametrov pri ljudeh, ki imajo dobro presnovo s tem encimom, medtem ko se je vrednost C_{max} povečala samo za 40 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je precej presejala največjo izpostavljenost pri ljudeh. Glede na podatke iz študij na živalih so zato skrbi za varnost uporabe pri ljudeh zanemarljive.

Študije mutagenosti so dale dvoumne rezultate. Testi v celični liniji mišjega limfoma so bili pozitivni, vendar so bili testi mikrojedera *in vivo* ter testi popravljanja DNK *in vivo* in *in vitro* negativni. Študije

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

karcinogenosti niso razkrile posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
delno substituirana hidroksipropilceluloza
težki magnezijev oksid
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza
stearinska kislina
titanov dioksid (E171)
hipromelozaftalat
trietilcitrat
laktoza monohidrat
makrogol 4000
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
20 mg: črni železov oksid (E172)

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
amonijev hidroksid
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

10 mg: 18 mesecev
20 mg: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 mg: pretisni omot iz aluminija in aluminija (PVC / aluminij / poliamid / aluminij), ki vsebuje 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 ali 120 gastrozistentnih tablet.
Bolnišnično pakiranje s 50 ali 98 gastrozistentnimi tabletami.

20 mg: pretisni omot iz aluminija in aluminija (PVC / aluminij / poliamid / aluminij) v kartonski škatli,
JAZMP-IB/009-22.02.2013

Rabeprazole sodium 10 and 20 mg GR Tablets

ki vsebuje 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 ali 120 gastrorezistentnih tablet. Bolnišnično pakiranje s 50 ali 98 gastrorezistentnimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih navodil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

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

Rabeprazol Teva 10 mg gastrorezistentne tablete

škatla z 20 tabletami: 5363-I-411/11

škatla s 30 tabletami: 5363-I-412/11

Rabeprazol Teva 20 mg gastrorezistentne tablete

škatla z 20 tabletami: 5363-I-413/11

škatla s 30 tabletami: 5363-I-414/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.2.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.02.2013