

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Rabeprazol Laboratorios Liconsa 10 mg gastrorezistentne tablete  
Rabeprazol Laboratorios Liconsa 20 mg gastrorezistentne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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 rožnate, filmsko obložene, okrogle tablete s premerom 5,35 mm.

20 mg gastrorezistentne tablete so rumene, filmsko obložene, okrogle tablete s premerom 7,30 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Tablete zdravila Rabeprazol Laboratorios Liconsa so indicirane za zdravljenje:

- aktivne razjede na dvanajstniku;
- aktivne benigne razjede na želodcu;
- simptomatske erozivne ali ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB);
- dolgotrajno zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje GERB);
- simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatske GERB);
- 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 enkrat na dan, zjutraj.

Aktivna razjeda na dvanajstniku se pri večini bolnikov pozdravi v štirih tednih, vendar bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatne štiri tedne zdravljenja. Aktivna benigna razjeda na želodcu se pri večini bolnikov pozdravi v šestih tednih, vendar bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatnih šest tednov zdravljenja.

*Erozivna ali ulcerativna gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB):* Priporočeni peroralni odmerek za zdravljenje te bolezni je 20 mg enkrat na dan, zdravljenje pa traja od 4 do 8 tednov.

*Dolgotrajno zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje GERB):* Pri dolgotrajni obravnavi se lahko uporablja vzdrževalni odmerek 20 mg ali 10 mg zdravila Rabeprazol Laboratorios Liconsa enkrat na dan, odvisno od bolnikovega odziva.

*Simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatske GERB):* 10 mg enkrat na dan 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 na dan samo, kadar je potrebno.

*Zollinger-Ellisonov sindrom:* Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 60 mg enkrat na dan. Glede na potrebe posameznega bolnika se lahko odmerek poveča na največ 120 mg/dan. Bolnik lahko vzame enkratne odmerke do 100 mg/dan. 120 mg odmerek bo morda treba razdeliti na dva odmerka, torej dvakrat na dan po 60 mg. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler je klinično indicirano.

*Eradikacija bakterije H. pylori:* Bolnike, okužene z bakterijo *H. pylori*, je treba zdraviti z eradikacijsko terapijo. Priporoča se 7-dnevna uporaba naslednje kombinacije:

Natrijev rabeprazolat 20 mg dvakrat na dan + 500 mg klaritromicina dvakrat na dan in 1 g amoksicilina dvakrat na dan.

Za indikacije, pri katerih je potrebno zdravljenje enkrat na dan, je treba jemati zdravilo Rabeprazol Laboratorios Liconsa gastrorezistentne tablete zjutraj, pred zajtrkom. Čeprav čas dneva in uživanje hrane nimata učinka na delovanje natrijevega rabeprazolata, bo tak režim bolniku olajšal zdravljenje..

#### *Ledvična in jetrna okvara*

Za bolnike z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

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

#### *Pediatrična populacija*

Rabeprazol Laboratorios Liconsa pri otrocih ni priporočljiva, saj izkušenj z uporabo pri tej skupini bolnikov ni.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnike je treba opozoriti, da zdravila Rabeprazol Laboratorios Liconsa gastrorezistentne tablete ne smejo žvečiti ali jih zdrobiti, ampak da jih morajo pogoltniti cele.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Rabeprazol Laboratorios Liconsa je kontraindicirano v nosečnosti in med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

### **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 zdravilom Rabeprazol Laboratorios Liconsa izključiti možnost maligne bolezni.

Bolnike, ki se zdravijo dolgotrajno (zlasti tiste, ki se zdravijo več kot eno leto), je treba redno spremljati.

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

Bolnike je treba opozoriti, da tablet zdravila Rabeprazol Laboratorios Liconsa ne smejo žvečiti ali jih drobiti, ampak da jih morajo pogoltniti cele.

#### 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.

#### Pediatrična populacija

Uporaba gastrorezistentnih tablet natrijevega rabeprazolata pri otrocih ni priporočljiva, saj izkušenj z uporabo pri tej skupini bolnikov ni.

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

Med kliničnimi preskušnji so opazili nepravilnosti v zvezi z jetrnimi encimi, o katerih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Pri večini bolnikov, pri katerih 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, povezanih z varnostjo zdravila, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki so se ujemale po starosti in spolu. Ker pa kliničnih podatkov o uporabi natrijevega rabeprazolata pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter ni, se zdravnikom priporoča previdnost, ko pri teh bolnikih prvič uvajajo zdravljenje z zdravilom Rabeprazol Laboratorios Liconsa.

Sočasna uporaba atazanavirja in natrijevega rabeprazolata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, vključno z Rabeprazol Laboratorios Liconsa, lahko poveča tveganje gastrointestinalnih okužb z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile* (glejte poglavje 5.1).

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v visokih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko poveča tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice predvsem pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Klinične študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno 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, v obdobju vsaj treh mesecev, v večini primerov pa eno leto. Huda oblika hipomagneziemije se lahko kaže kot utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in vertikalna aritmija. Ti simptomi so lahko prikriti in jih je zato tudi lažje spregledati. Pri večini bolnikov se hipomagneziemija izboljša, po dodajanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih, pri katerih se predvideva daljše zdravljenje ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagnezijo (npr. diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke.

#### **Sočasna uporaba rabeprozola z metotreksatom**

Literaturni podatki kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke in metotreksata (predvsem velikih odmerkov; glejte informacije za predpisovanje metotreksata) poveča in podaljša ravni metotreksata in/ali njegovega presnovka v serumu, kar lahko povzroči toksičnost metotreksata. Pri uporabi metotreksata v velikem odmerku bo morda treba pri nekaterih bolnikih začasno prekiniti uporabo zaviralcev protonske črpalke.

#### **Vpliv na absorpcijo vitamina B<sub>12</sub>**

Kot vsa zdravila, ki zavirajo želodčno kislino, lahko natrijev rabeprozol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi telesnimi zalogami vitamina B<sub>12</sub> ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> ob dolgotrajnem zdravljenju ali opažanju povezanih kliničnih simptomov.

#### **Subakutni kožni eritematozni lupus (SCLE)**

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri SCLE. Če se pojavijo lezije, predvsem na delih kože, izpostavljenih soncu, in jih spremlja artralgiya, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč, zdravnik pa mora razmisliti o prekinitvi jemanja zdravila Rabeprozol Laboratorios Liconsa. SCLE po predhodnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke lahko poveča tveganje SCLE pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke.

#### **Vpliv na laboratorijske preiskave**

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

#### Natrij

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

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Natrijev rabeprozol učinkovito in dolgotrajno zavira izločanje želodčne kisline, zato lahko pride do medsebojnega delovanja s spojinami, katerih absorpcija je odvisna od vrednosti pH. Sočasna uporaba natrijevega rabeprozola s ketokonazolom ali itrakonazolom lahko povzroči pomembno znižanje plazemskih koncentracij antimikotika. Zato bo morda treba spremljati posamezne bolnike, ki jemljejo ketokonazol ali itrakonazol sočasno z zdravilom Rabeprozol Laboratorios Liconsa, da bi ugotovili, ali je potrebna prilagoditev odmerka.

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

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja z omeprazolom (40 mg enkrat na dan) ali 400 mg atazanavirja z lansoprazolom (60 mg enkrat na dan) 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 protonske črpalke, zato se zaviralci protonske črpalke, vključno z rabeprozolom, ne smejo uporabljati sočasno z atazanavirjem (glejte poglavje 4.4).

### Metotreksat

Poročila o primerih, objavljene populacijske farmakokinetične študije in retrospektivne analize so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke in metotreksata (predvsem v velikem odmerku; glejte informacije za predpisovanje metotreksata) poviša in podaljša ravni metotreksata in/ali njegovega presnovka, hidrosimetotreksata, v serumu. Vendar uradnih študij medsebojnega delovanja metotreksata in zaviralcev protonske črpalke ni bilo izvedenih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

Podatkov o varnosti uporabe rabeprazola med nosečnostjo pri človeku ni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene pri podganah in kuncih, niso dale dokazov o zmanjšani plodnosti ali poškodbi plodu zaradi natrijevega rabeprazolata, čeprav pri podganah manjša količina zdravila prehaja v posteljico in plod. Uporaba zdravila Rabeprazol Laboratorios Liconsa je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### *Dojenje*

Ni znano, ali se natrijev rabeprazolat pri človeku izloča v materino mleko. Študij na doječih ženskah niso opravili. Vendar se natrijev rabeprazolat izloča v mleko podgan. Zdravilo Rabeprazol Laboratorios Liconsa je med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti in profila neželenih učinkov ni verjetno, da bi natrijev rabeprazolat poslabšal sposobnost za vožnjo ali uporabo strojev. Vendar sta vožnja in uporaba zapletenih strojev odsvetovana, če je bolnik zaradi zaspanosti manj zbran.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

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, ki so jih opazili med kliničnimi študijami, so bili večinoma blagi ali zmerni ter prehodni.

### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Med kliničnimi preskušnji in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Pogostnosti so opredeljene kot:

- 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivost <sup>1, 2</sup>		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			anoreksija		hiponatriemija hipomagnezija
<b>Psihiatrične motnje</b>	nespečnost	živčnost	depresija		zmedenost
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica	somnolenca			
<b>Očesne bolezni</b>			motnja vida		
<b>Žilne bolezni</b>					periferni edem
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	kašelj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinusitis			
<b>Bolezni prebavil</b>	diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, obstipacija, flatulenca, polipi fundičnih žlez (benigni)	dispepsija, suha usta, izpahovanje	gastritis, stomatitis, motnje okušanja		mikroskopski kolitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			hepatitis, zlatenica, hepatična encefalopatija <sup>3</sup>		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, eritem <sup>2</sup>	pruritus, potenje, bulozne reakcije <sup>2</sup>	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN) Stevens- Johnsonov sindrom (SJS)	subakutni kožni eritematozni lupus <sup>4</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</b>	nespecifična bolečina, bolečina v hrbtu	mialgija, krči v nogah, artralgija, zlom kolka, zapestja ali hrbtenice <sup>4</sup>			
<b>Bolezni sečil</b>		okužba sečil	tubulointersti- cijski nefritis (z možnostjo napredovanja v okvaro ledvic)		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>					ginekomastija

<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija, gripi podobna bolezen	bolečina v prsnem košu, mrzlica, pireksija			
<b>Preiskave</b>		povišanje ravni jetrnih encimov <sup>3</sup>	povečanje telesne mase		

<sup>1</sup> Vključuje otekanje obraza, hipotenzijo in dispnejo.

<sup>2</sup> Eritem, bulozne reakcije in preobčutljivostne reakcije so ponavadi izginiti po prenehanju zdravljenja.

<sup>3</sup> 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 prvič uvajajo zdravljenje z zdravilom Rabeprazol Laboratorios Liconsa (glejte poglavje 4.4).

<sup>4</sup> Glejte posebna opozorila in previdnostni ukrepi (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 nenamernim prevelikim odmerjanjem so omejene. Največja ugotovljena izpostavljenost ni preseгла 60 mg dvakrat na dan ali 160 mg enkrat na dan. Učinki so večinoma minimalni, značilni za znani profil neželenih učinkov, in reverzibilni brez nadaljnega zdravniškega posredovanja. Specifični 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 gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC04.

#### Mehanizem delovanja

Natrijev rabeprazolat spada v skupino antisekrecijskih zdravil, substituiranih benzimidazolov, ki nimajo antiholinergičnih lastnosti ali lastnosti antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, ampak zavirajo izločanje želodčne kisline s specifično inhibicijo encima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaze (kislinske ali protonske črpalke). Učinek je odvisen od odmerka in povzroči zaviranje tako osnovnega kot spodbujenega izločanja želodčne kisline, ne glede na dražljaj. Študije na živalih kažejo, da se natrijev rabeprazolat po uporabi hitro odstrani iz plazme in želodčne sluznice. Rabeprazol, ki je šibka baza, se ne glede na velikost odmerka 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 uporabi 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, izločanje, ki ga stimulira hrana, pa 82-odstotno. Zaviranje traja do 48 ur. Zaviralni učinek natrijevega rabeprazolata na izločanje kisline se nekoliko poveča ob ponavljanju se odmerjanju enkrat na dan, v 3 dneh pa je doseženo ustaljeno zaviranje. Po prenehanju jemanja zdravila se izločanje kisline normalizira v 2 do 3 dneh.

Zmanjšanje želodčne kisline zaradi kakršnega koli razloga, vključno z inhibitorji protonske črpalke, kot je rabeprazol, poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke lahko poveča tveganje gastrointestinalnih okužb z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile*.

#### *Učinki na serumski gastrin:*

V kliničnih študijah so bolnike zdravili enkrat na dan z 10 mg ali 20 mg odmerkom natrijevega rabeprazolata; zdravljenje je trajalo do 43 mesecev. Ravni gastrina v serumu 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 želodčnega tkiva, odvzetih iz antruma in fundusa pri več kot 500 bolnikih, ki so do 8 tednov prejeli rabeprazol ali podobno zdravilo, niso odkrili sprememb v histologiji enterokromafinskih celic (ECL), stopnji gastritisa, incidenci atrofičnega gastritisa in črevesni metaplaziji ali porazdelitvi 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 stanje pred začetkom zdravljenja.

#### *Drugi učinki:*

Sistemskih učinkov natrijevega rabeprazolata na osrednje živčevje, srčno-žilni sistem ter dihalna do zdaj niso ugotovili. Natrijev rabeprazolat, ki so ga dajali 2 tedna v peroralnih odmerkih po 20 mg, ni imel učinka na delovanje ščitnice, presnovo ogljikovih hidratov ali koncentracijo naslednjih hormonov v krvnem obtoku: paratiroidnega hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, holecistokinina, sekretina, glukagona, folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), renina, aldosterona ali somatotropina.

Študije pri zdravih preiskovancih so pokazale, da natrijev rabeprazolat nima klinično pomembnih interakcij z amoksicilinom. Rabeprazol ne vpliva na plazemske koncentracije amoksicilina ali klaritromicina v plazmi, kadar jih uporabljamo sočasno za eradikacijo okužbe zgornjih prebavil z bakterijo *H. pylori*.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi zmanjšane 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.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je preložila obveznost predložitve rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje natrijev rabeprazol, za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju gastroezofagealne refluksne bolezni (za podatke o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2). Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje natrijev rabeprazol, v vseh podskupinah pediatrične populacije pri zdravljenju Zollinger-Ellisonovega sindroma, razjede dvanajstnika in želodčne razjede (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Zdravilo Rabeprazol Laboratorios Liconsa je gastrorezistentna oblika tablete, ki vsebuje natrijev rabeprazolat. Ta oblika je nujna, ker je rabeprazol nestabilen v kislem okolju.

Absorpcija rabeprazola se torej začne šele, ko tableta zapusti želodec. Absorpcija je hitra, ravni rabeprazola v plazmi pa so najvišje približno 3,5 ure po uporabi 20 mg odmerka. Največje koncentracije ( $C_{max}$ ) rabeprazola v plazmi in vrednost AUC so linearne v razponu odmerkov od 10 mg do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost peroralnega 20 mg odmerka (v primerjavi z intravensko uporabo) je približno 52-odstotna, v veliki meri zaradi 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 ena ura (razpon od 0,7 do 1,5 ure), sistemski očistek pa ocenjujejo na  $283 \pm 98$  ml/min. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja s hrano ni bilo. Hrana ali čas dneva, ko se zdravilo uporabi, ne vplivata na absorpcijo natrijevega rabeprazolata.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Natrijev rabeprazolat se tako kot druga zdravila iz skupine zaviralcev protonske črpalke presnavlja preko jeternega encimskega sistema citokrom P450 (CYP450). Študije *in vitro* z mikrosomi v človeških jetrih so pokazale, da natrijev rabeprazolat presnavljajo izoenzimi citokroma CYP450 (CYP2C19 in CYP3A4). V teh študijah rabeprazol pri pričakovanih koncentracijah v človeški plazmi ni niti spodbujal niti zaviral encim CYP3A4. Čeprav študije *in vitro* ne napovedujejo vedno stanja *in vivo*, te ugotovitve kažejo, da med rabeprazolom in ciklosporinom ni pričakovati medsebojnega delovanja. Pri človeku 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.

### Izločanje

Po enkratnem 20 mg peroralnem 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) ter dveh neznanih presnovkov. Preostanek odmerka se je izločil z blatom.

### Spol

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

### Ledvična okvara

Pri bolnikih s stabilno okvaro ledvic v zadnjem stadiju, ki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje s hemodializo (kreatininski očistek  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), je razpoložljivost rabeprazola zelo podobna kot 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.

#### Jetrna okvara

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 dnevnega odmerjanja natrijevega rabeprazolata po 20 mg se je v primerjavi z mladimi zdravimi prostovoljci vrednost AUC približno podvojila, vrednost  $C_{max}$  se je povečala za 60 %, vrednost  $t_{1/2}$  pa se je povečala za približno 30 %. Vendar ni bilo dokazov o kopičenju rabeprazola.

*Polimorfizem CYP2C19:* Po odmerjanju 20 mg na dan, 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 presežala največjo izpostavljenost pri ljudeh. Glede na podatke iz študij na živalih so zato skrbi za varnost uporabe pri ljudeh zanemarljive.

Rezultati študij mutagenosti so bili dvoumni. Testi na celični liniji mišjega limfoma so bili pozitivni, vendar so bili mikronukleusni testi *in vivo* ter testi popravljanja DNA *in vivo* in *in vitro* negativni. Študije kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete:**

manitol (E 421)  
magnezijev oksid, težki (E 530)  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
magnezijev stearat (E 572)

#### **Vmesna plast:**

etilceluloza (E 462)  
magnezijev oksid, težki (E 530)

#### **Obloga tablete:**

hipromelozaftalat  
dibutylsebakat

rumeni železov oksid (E 172) (samo v zdravilu Rabeprazol Laboratorios Liconsa 20 mg gastrorezistentne tablete)  
rdeči železov oksid (E 172) (samo v zdravilu Rabeprazol Laboratorios Liconsa 10 mg gastrorezistentne tablete)  
titanov dioksid (E 171)  
smukec (E 553b)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija v kartonski škatli.  
1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 ali 120 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

LABORATORIOS LICONSA, S.A.  
C/Dulcinea S/N, 28805  
Alcalá de Henares,  
Madrid  
Španija

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

H/12/01310/001-026

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19.04.2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 07.10.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 10. 2022