POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rabeprazol Lek 10 mg gastrorezistentne tablete
Rabeprazol Lek 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rabeprazol Lek 10 mg gastrorezistentne tablete:
Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 10 mg natrijevega rabeprazolata.

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 0,71 mg natrija (0,03 mmol).

Rabeprazol Lek 20 mg gastrorezistentne tablete:
Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg natrijevega rabeprazolata.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 1,42 mg natrija (0,06 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Rabeprazol Lek 10 mg gastrorezistentne tablete:
rožnata, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena gastrorezistentna tableta.

Rabeprazol Lek 20 mg gastrorezistentne tablete:
rumena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena gastrorezistentna tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rabeprazol Lek je indicirano za zdravljenje:
- aktivne razjede dvanajstnika,
- aktivne benigne želodčne razjede,
- simptomatske erozivne ali ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB),

- dolgotrajno obvladovanje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje GERB),
- simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatski GERB),
- Zollinger-Ellisonovega sindroma,
- v kombinaciji z ustreznim antibakterijskim terapevtskim režimom za odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* pri bolnikih s peptičnim ulkusom (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli/starejši bolniki
Aktivna razjeda dvanajstnika in aktivna benigna želodčna razjeda: Priporočeni peroralni odmerek za aktivno razjedo dvanajstnika in za aktivno benigno želodčno razjedo je 20 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj.
Večina bolnikov z aktivno razjedo dvanajstnika se pozdravi v štirih tednih, pri nekaterih pa je včasih potrebno še dodatno štiritedensko zdravljenje. Večina bolnikov z aktivno benigno želodčno razjedo se pozdravi v šestih tednih, pri manjšem številu bolnikov pa je včasih potrebno dodatno šesttedensko zdravljenje.

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

Dolgotrajno obvladovanje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje GERB): Vzdrževalni odmerek zdravila Rabeprazol Lek za dolgotrajno obvladovanje bolezni je 20 mg ali 10 mg enkrat na dan, glede na bolnikov odziv.

Simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatski GERB): 10 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če v štirih tednih ne pride do obvladanja simptomov, so pri bolniku potrebne dodatne preiskave. Ko simptomi izginejo, jih lahko bolnik kasneje uspešno obvladuje z odmerkom 10 mg enkrat na dan, ki ga vzame po potrebi.

Zollinger-Ellison sindrom: Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 60 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča do 120 mg na dan, glede na potrebe posameznega bolnika. Dovoljeni so enkratni dnevni odmerki do 100 mg na dan. Priporoča se, da se 120 mg odmerek razdeli na dva dela, po 60 mg dvakrat na dan. Zdravljenje se nadaljuje, dokler zanj obstaja klinična indikacija.

Zdravljenje okužbe s H. pylori: Bolnike z okužbo s *H. pylori* je treba zdraviti z eradikacijsko terapijo. Priporočeno je 7 dnevno dajanje naslednje kombinacije:
Zdravilo Rabeprazol Lek 20 mg dvakrat na dan + klaritromicin 500 mg dvakrat na dan in amoksicillin 1 g dvakrat na dan.

Okvara jeter in ledvic
Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

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

Pediatrična populacija:
Uporaba zdravila Rabeprazol Lek pri otrocih ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi v tej starostni skupini.

Način uporabe
Pri indikacijah, pri katerih je potrebno odmerjanje zdravila Rabeprazol Lek enkrat na dan, je treba tablete jemati zjutraj, pred zajtrkom; čeprav niti čas jemanja niti vnos hrane nista pokazala kakršnegakoli vpliva na aktivnost natrijevega rabeprazolata, ta režim odmerjanja izboljša bolnikovo sodelovanje.
Bolnike je treba opozoriti, da tablet Rabeprazol Lek ne smejo žvečiti ali zdrobiti, temveč jih morajo pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Rabeprazol Lek je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Zdravilo Rabeprazol Lek je kontraindicirano v nosečnosti in med dojenjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatski odziv na zdravljenje z natrijevim rabeprazolatom ne izključuje možnosti morebitne maligne bolezni požiralnika ali želodca, zato moramo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rabeprazol Lek izključiti kakršnokoli možnost malignih bolezni.

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

Tveganja navzkrižnih preobčutljivostnih reakcij z drugimi zaviralci protonske črpalke ali substitutiranimi benzimidazoli ni mogoče izključiti.
Bolnike je treba opozoriti, da tablet Rabeprazol Lek ne smejo žvečiti ali zdrobiti, temveč jih morajo pogoltniti cele.

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih krvnih diskrazij (trombocitopenije in nevtropenije). V večini primerov, ko ni bilo mogoče prepoznati alternativne etiologije, so bili dogodki nezapleteni in so izzveneli po prenehanju jemanja rabeprazola.

V kliničnih preskušanjih so poročali o nepravilnostih v zvezi z jetrnimi encimi, o njih so poročali tudi po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom. V večini primerov, pri

katerih ni bilo mogoče prepoznati alternativne etiologije, so bili dogodki nezapleteni in so izzveneli po prenehanju jemanja rabeprazola. V študiji pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni bilo odkritih pomembnih, z zdravilom povezanih tveganj v zvezi z varnostjo zdravila, v primerjavi z zdravimi bolniki enake starosti in spola. Ker ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila Rabeprazol Lek za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter, mora biti zdravnik pri predpisovanju zdravila, ko ga prvič uvaja takšnim bolnikom, previden.

Sočasna uporaba atazanavirja in zdravila Rabeprazol Lek ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, vključno z zdravilom Rabeprazol Lek, lahko poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami: *Salmonella, Campylobacter* in *Clostridium difficile* (glejte poglavje 5.1).

Zaviralci protonske črpalke, zlasti kadar so uporabljeni v visokih odmerkih in dlje časa (>1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10–40 odstotkov. Določen del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo prejemati ustrezno zdravljenje v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa morajo tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija
Poročali so o hudi hipomagneziemiji pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je natrijev rabeprazolat, najmanj tri mesece in v večini primerov eno leto. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotičnost in ventrikularna aritmija, vendar so lahko začnejo neopazno in jih pogosto spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po dodajanju magnezija in prenehanju zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, za katere se predvideva dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih intervalih med zdravljenjem.

Sočasna uporaba rabeprazola z metotreksatom
V literaturi je navedeno, 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 dajanju metotreksata v velikem odmerku bo morda treba pri nekaterih bolnikih začasno prekiniti uporabo zaviralcev protonske črpalke.

Vpliv na absorpcijo vitamina B12

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, lahko natrijev rabeprazolat zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami vitamina B12 ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 ali če so se pojavili značilni klinični simptomi.

Subakutni kožni eritematozni lupus (*Subacute cutaneous lupus erythematosus* - SCLE)
Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri SCLE. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna atralgija (bolečine v sklepih), mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravstveno osebje mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z Rabeprazolom Lek. Če se je pri predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke pojavil SCLE, je lahko tveganje za pojav SCLE pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke povečano.

Okvara ledvic
Pri bolnikih, ki so jemali rabeprazol, so opazili akutni tubulointersticijski nefritis (TIN), ki se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z rabeprazolom (glejte poglavje 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis lahko napreduje v odpoved ledvic. V primeru suma na TIN je treba uporabo rabeprazola prekiniti in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

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 zdravilom Rabeprazol Lek (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrneta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pediatrična populacija
Uporaba zdravila Rabeprazol Lek pri otrocih ni priporočljiva, ker pri tej skupini ni izkušenj z uporabo tega zdravila.

Zdravilo Rabeprazol Lek vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na eno gastrorezistentno 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 pH. Sočasna uporaba natrijevega rabeprazolata s ketokonazolom ali itrakonazolom lahko povzroči pomembno znižanje plazemskih koncentracij antimikotika. Kadar bolnik sočasno prejema ketokonazol ali itrakonazol ter zdravilo Rabeprazol Lek, ga je treba spremljati, da bi ugotovili, ali je treba odmerek slednjega prilagoditi.

V kliničnih preskušanjih so antacide dajali sočasno z rabeprazolom; v posebni študiji medsebojnega delovanja zdravil interakcija s tekočimi antacidi ni bila opažena.

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 pomembno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju. Absorpcija atazanavirja je odvisna od pH vrednosti. Kljub temu, da študije pri drugih zaviralcih protonske črpalke niso bile izvedene, lahko tudi tu pričakujemo podobne rezultate. Zaviralcev protonske črpalke, vključno z rabeprazolom, se ne sme dajati 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) poveča in podaljša ravni metotreksata in/ali njegovega presnovka, hidroksimetotreksata, 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 ni. Reprodukcijske študije, izvedene na podganah in kuncih, niso pokazale, da bi natrijev rabeprazolat vplival na plodnost ali imel škodljive učinke na plod, čeprav so pri podganah opazili šibak prehod preko placente. Zdravilo Rabeprazol Lek je med nosečnostjo kontraindicirano.

Dojenje
Ni znano, ali se natrijev rabeprazolat izloča v materino mleko. Študij na doječih materah niso izvajali. Znano je, da se natrijev rabeprazolat izloča v izločke mlečnih žlez podgan. Zdravila Rabeprazol Lek se med dojenjem ne sme dajati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na farmakodinamične lastnosti in profil neželenih učinkov je malo verjetno, da bi zdravilo Rabeprazol Lek vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če kljub temu pride do zaspanosti in posledično zmanjšane pozornosti, je priporočljivo, da bolnik ne vozi avtomobila ali upravlja 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, flatulenca, izpuščaj in suha usta. Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili v kliničnih študijah je bila blaga ali zmerna in prehodna.

V kliničnih preskušanjih in v obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih dogodkih.
Pogostnosti so opredeljene kot sledi: pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000, do< 1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in zelo redki (<1/10.000), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni
Pogosti: okužba

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Redki: nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza

Bolezni imunskega sistema
Redki: preobčutljivost[1,2]

Presnovne in prehranske motnje
Redki: anoreksija
Neznano: hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)

Psihiatrične motnje
Pogosti: nespečnost
Občasni: živčnost
Redki: depresija
Neznani: zmedenost

Bolezni živčevja
Pogosti: glavobol, omotičnost
Občasni: zaspanost

Očesne bolezni
Redke: motnje vida

Žilne bolezni
Neznano: periferni edem

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Pogosti: kašelj, faringitis, rinitis
Občasni: bronhitis, sinusitis

Bolezni prebavil
Pogosti: driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, zaprtje, flatulenca, polipi fundičnih žlez (benigni)
Občasni: dispepsija, suha usta, spahovanje
Redki: gastritis, stomatitis, motnje okusa
Neznano: mikroskopski kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Redki: hepatitis, zlatenica, hepatična encefalopatija[3]

Bolezni kože in podkožja
Občasni: izpuščaj, eritem[2]
Redki: pruritus, znojenje, bulozne reakcije[2]
Zelo redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalma nekroliza (TEN)
Pogostost neznana: subkutani kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Pogosti: neopredeljena bolečina, bolečine v križu
Občasni: mialgija, krči v nogah, artralgija, zlomi kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)

Bolezni sečil
Občasni: okužbe sečil
Redki: tubulointersticijski nefritis (z možnim napredovanjem do odpovedi ledvic)

Motnje reprodukcije in dojk
Neznano: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Pogosti: astenija, gripi podobna obolenja
Občasni: bolečine v prsnem košu, mrazenje, povišana telesna temperatura

Preiskave
Občasni: povišane vrednosti jetrnih encimov[3]
Redki: povečanje telesne mase

[1] vključuje otekanje obraza, hipotenzijo in dispnejo
[2] Eritem, bulozne reakcije in preobčutljivostne reakcije so običajno izzvenele po prekinitvi zdravljenja.
[3] Obstajajo redka poročila hepatične encefalopatije pri bolnikih z obstoječo cirozo. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter mora biti zdravnik, ko prvič uvaja zdravilo Rabeprazol Lek tej skupini bolnikov, 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
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 (http://www.jazmp.si)

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim ali naključnim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Največji ugotovljeni odmerek ni presegal 60 mg dvakrat na dan ali 160 mg enkrat na dan. Učinki so navadno minimalni in so v okviru znanih neželenih učinkov ter reverzbilni brez nadaljnjega zdravljenja. Specifičen antidot ni znan. Natrijev rabeprazolat se v veliki meri veže na beljakovine, zato ga z dializo ne moremo odstraniti iz telesa. Kot za vse druge primere prevelikega odmerjanja tudi za rabeprazol velja, da naj bo zdravljenje simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi.

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: A02B C04

Mehanizem delovanja
Natrijev rabeprazolat sodi v skupino antisekrecijskih zdravil, substituiranih benzimidazolov, ki nimajo antiholinergičnega učinka in antagonističnega učinka na histaminske receptorje H2, temveč zmanjšajo izločanje želodčne kisline s specifičnim zaviranjem encima H^+/K^+-ATP-aze (kislinske ali protonske črpalke). Učinek je odvisen od odmerka in povzroči zaviranje tako osnovnega kot spodbujenega izločanja želodčne kisline, ne glede na stimulans. Študije na živalih kažejo, da se natrijev rabeprazolat po odmerjanju hitro odstrani tako iz plazme kot tudi iz želodčne sluznice. Ker je rabeprazol šibka baza, se po zaužitju, ne glede na velikost odmerka, hitro absorbira in kumulira v kislem okolju parietalnih celic. Rabeprazol se pretvori v aktivno sulfenamidno obliko preko protonacije in posledično reagira z razpoložljivimi cisteini na protonski črpalki.

Vpliv na izločanje želodčne kisline
Po zaužitju 20 mg odmerka natrijevega rabeprazolata nastopi antisekrecijski učinek v eni uri in je najmočnejši po dveh do štirih urah. 23 ur po prvem odmerku natrijevega rabeprazolata je zaviranje osnovnega 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 želodčne kisline se rahlo poveča pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan po treh dneh pa se ustali. Po prenehanju jemanja zdravila se izločanje kisline normalizira v 2 do 3 dneh.

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

Učinek na serumski gastrin
V kliničnih študijah so bolniki prejemali 10 mg ali 20 mg natrijevega rabeprazolata enkrat na dan, do 43 mesecev. Ravni serumskega gastrina so se zvišale v prvih dveh do 8 tednih, kar kaže zaviralni učinek na izločanje kisline, ter so med nadaljevanjem zdravljenja ostale nespremenjene. Vrednosti gastrina so se vrnile na raven pred začetkom zdravljenja, običajno v 1 ali 2 tednih po prenehanju terapije.

V vzorcih želodčnega tkiva, odvzetih iz antruma in fundusa pri več kot 500 bolnikov, ki so do 8 tednov prejemali rabeprazol ali podobno zdravilo, niso ugotovili sprememb v histologiji celic ECL, stopnji gastritisa, pojavnosti atrofičnega gastritisa, črevesni metaplaziji ali 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.

Drugi učinki
Do sedaj niso ugotovili sistemskih učinkov natrijevega rabeprazolata na osrednje živčevje, srčno-žilni sistem in dihala. Natrijev rabeprazolat, ki so ga bolniki jemali v peroralnih odmerkih 20 mg 2 tedna, ni vplival na delovanje ščitnice, presnovo ogljikovih hidratov ali ravni paratiroidnega hormona v obtoku, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, holecistokinina, sekretina, glukagona, folikel stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), renina, aldosterona ali somatotropnega hormona.

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da natrijev rabeprazol nima klinično pomembnih interakcij z amoksicilinom. Rabeprazol ne vpliva na plazemske koncentracije amoksicilina ali klaritromicina, kadar ga uporabljamo sočasno z namenom eradikcije okužbe zgornjih prebavil s *H. pylori*.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega 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 pred meritvami CgA, uporabo zaviralcev protonske črpalke prekiniti za 5 dni do 2 tednov. V tem času se morebitne lažno zvišane ravni CgA po zdravljenju PPI vrnejo v referenčno območje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Rabeprazol Lek je gastrorezistentna oblika tablete, ki vsebuje natrijev rabeprazolat. Takšna oblika je nujna, ker rabeprazol ni stabilen v kislem okolju. Absorbcija rabeprazola se tako začne šele, ko tableta zapusti želodec. Absorpcija je hitra, največja serumska koncentracija je dosežena približno 3,5 ure po zaužitju 20 mg odmerka. Največje plazemske koncentracije (C_{max}) rabeprazola in AUC so linearne pri razponu odmerkov med 10 mg in 40 mg. Absolutna biološka uporabnost peroralnega 20 mg odmerka (v primerjavi z intravensko uporabo) je okrog 52 odstotkov, pretežno zaradi predsistemske presnove. Poleg tega se biološka uporabnost z večkratnim dajanjem ne poveča. Pri zdravih prostovoljcih je bil plazemski razpolovni čas približno eno uro (v razponu od 0,7 do 1,5 ure), celotni sistemski očistek je ocenjen na 283 ± 98 ml/min. Klinično pomembnih interakcij s hrano niso opazili. Niti hrana niti čas jemanja zdravila nista vplivala na absorpcijo natrijevega rabeprazolata.

Porazdelitev
Na plazemske beljakovine se pri človeku veže približno 97 % rabeprazola.

Biotransformacija in izločanje
Natrijev rabeprazolat se tako kot drugi zaviralci protonske črpalke presnavlja preko jetrnega encimskega sistema citokrom P450 (CYP450). *In vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da natrijev rabeprazolat presnavljajo izoencimi CYP450 (CYP2C19 in CYP3A4). V teh študijah rabeprazol pri pričakovanih plazemskih koncentracijah pri človeku ni niti spodbujal niti zaviral CYP3A4; čeprav na podlagi *in vitro* študij ne moremo vedno zanesljivo napovedati *in vivo* statusa, te ugotovitve nakazujejo, da ni pričakovati interakcij med rabeprazolom in ciklosporinom. Pri človeku sta glavna plazemska presnovka tioeter (M1) in karboksilna kislina (M6), v manjših ravneh so prisotni še sulfon (M2), desmetil-tioeter (M4) in konjugat merkapturne kisline (M5). Samo desmetil metabolit (M3) ima šibko anti-sekretorno aktivnost, vendar v plazmi ni prisoten.
Po enkratnem peroralnem 20 mg odmerku natrijevega rabeprazolata, označenega s ^{14}C, se nespremenjena učinkovina z urinom ni izločila. Približno 90 odstotkov odmerka se je izločilo z urinom, v obliki konjugata merkapturične kisline (M5) in karboksilne kislina (M6), ter ter v obliki dveh neznanih presnovkov. Preostali del odmerka se je izločil z blatom.

Spol
Po zaužitju enkratnega 20-miligramskega odmerka rabeprazola ob upoštevanju telesne mase in višine pri farmakokinetičnih parametrih ni vidnih razlik med spoloma.

Okvarjeno delovanje ledvic
Pri bolnikih s stabilno, končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo vzdrževalno hemodializo (očistek kreatinina $\leq$ 5ml/min/1,73m^2), je bila porazdelitev rabeprazola zelo podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} so bile pri teh bolnikih okrog 35 odstotkov manjše kot pri zdravih prostovoljcih. Povprečen razpolovni čas rabeprazola je znašal pri zdravih prostovoljcih 0,82 ure, pri bolnikih med hemodializo 0,95 ure in 3,6 ure po dializi. Očistek zdravila pri bolnikih z ledvično boleznijo, ki potrebujejo vzdrževalno hemodializo, je bil približno dvakrat večji kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvarjeno delovanje jeter
Po dajanju enkratnega 20 mg odmerka rabeprazola bolnikom z blago do zmerno kronično okvaro jeter se je vrednost AUC podvojila, razpolovni čas pa se je v primerjavi z zdravimi prostovoljci 2- do 3-krat podaljšal. Vendar pa se je po 7 dnevnem dajanju odmerka 20 mg enkrat na dan AUC povečala le za 1,5-krat in C_{max} le za 1,2-krat. Razpolovni čas rabeprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je znašala 12,3 ur v primerjavi z 2,1 uro pri zdravih prostovoljcih. Farmakodinamični odziv (uravnavanje pH v želodcu) v dveh skupinah je bilo klinično primerljiv.

Starejši bolniki
Izločanje rabeprazola je bilo pri starejših bolnikih nekoliko zmanjšano. Po 7 dneh dnevnega odmerjanja 20 mg natrijevega rabeprazolata se je, v primerjavi z mladimi zdravimi prostovoljci, AUC približno podvojila, C_{max} zvišala za 60 %, $t_{½}$ pa zvišal za približno 30 %. Znakov kopičenja rabeprazola ni bilo opaziti.

Polimorfizem CYP2C19
Po 7 dneh dnevnega odmerjanja 20 mg odmerkov rabeprazola so imeli posamezniki, ki z encimom CYP2C19 počasi presnavljajo rabeprazol, AUC in $t_{½}$ vrednosti približno 1,9 in 1,6-krat višje kot znašajo ustrezni parametri pri tistih z dobro presnovo rabeprazola, medtem ko se je C_{max} povišala le za 40 odstotkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je bistveno presegala najvišjo izpostavljenost pri človeku. Iz tega izhaja, da je tveganje za zdravje človeka glede na podatke pri živalih zanemarljivo. Študije mutagenosti so dale nejasne rezultate. Testi na limfomskih celicah pri miših so bili pozitivni, *in vivo* mikronukleus testi ter *in vivo* in *in vitro* testi poprave DNK pa so bili negativni. Raziskave kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
kalcijev hidroksid
manitol
nizko-substituirana hidroksipropilceluloza
natrijev stearilfumarat

Obloga 1
hipromeloza
smukec

Gastrorezistentna obloga 2 (10 mg)
hipromelozaftalat
dibutil sebakat
železov oksid, rumeni (E172)
železov oksid, rdeči (E172)
titanov dioksid (E171)

Gastrorezistentna obloga 2 (20 mg)
hipromelozaftalat
dibutil sebakat
železov oksid, rumeni (E172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

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

Al/Al pretisni omot s sušilnim sredstvom: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 37, 50, 56, 60, 75, 90, 98, 100, 105 in 120 gastrorezistentnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.11.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 14.11.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 8. 2026