

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapoxol 20 mg enterosolventní tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje rabeprazolum natricum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 1,42 mg sodíku (0,06 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3 LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Žluté, kulaté, bikonvexní, potahované enterosolventní tablety.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rapoxol je indikován k:

- léčbě aktivního duodenálního vředu
- léčbě aktivního benigního žaludečního vředu
- léčbě symptomatické erozivní nebo vředové refluxní choroby jícnu

- dlouhodobé (udržovací) léčbě refluxní choroby jícnu
- symptomatické léčbě středně těžké až velmi těžké refluxní choroby jícnu
- léčbě Zollingerova-Ellisonova syndromu
- eradikaci *Helicobacter pylori* u pacientů s peptickými vředy v kombinaci s příslušnými antibakteriálními terapeutickými režimy. Viz bod 4.2.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší osoby

Aktivní duodenální vřed a aktivní benigní žaludeční vřed: doporučená perorální dávka jak v případě aktivního duodenálního vředu, tak aktivního benigního žaludečního vředu je 20 mg, která se užívá jednou denně ráno.

Většina pacientů s aktivním duodenálním vředem se vyléčí během 4 týdnů. U některých pacientů je však k vyléčení třeba dalších 4 týdnů léčby. Většina pacientů s aktivním benigním žaludečním vředem se vyléčí během 6 týdnů. U některých pacientů je však k vyléčení třeba dalších 6 týdnů léčby.

Erozivní nebo vředová refluxní choroba jícnu: doporučená perorální dávka při této nemoci je 20 mg jednou denně po dobu čtyř až osmi týdnů.

Dlouhodobá (udržovací) léčba refluxní choroby jícnu: při dlouhodobé léčbě lze v závislosti na odpovědi pacienta použít udržovací dávku 20 mg nebo 10 mg rabeprazolu jednou denně.

Symptomatická léčba středně těžké až velmi těžké refluxní choroby jícnu: 10 mg jednou denně u pacientů bez ezofagitidy. Pokud během 4 týdnů symptomy neustoupí, je nutno pacienta dále vyšetřit. Jakmile symptomy vymizí, lze je při následném výskytu dále zvládat za použití režimu dle potřeby, kdy se užívá 10 mg jednou denně v případě potřeby.

Zollingerův-Ellisonův syndrom: doporučená zahajovací dávka pro dospělé je 60 mg jednou denně. Tuto dávku lze titrovat na 120 mg/den na základě individuálních potřeb pacienta. Lze podávat jednotlivé denní dávky až do 100 mg/den. 120 mg dávka může vyžadovat rozdělení dávky na 60 mg dvakrát denně. Léčba má pokračovat, dokud je klinicky indikována.

Eradikace H. pylori: pacienti s infekcí *H. pylori* mají být léčeni eradikační terapií. Doporučuje se následující kombinace podávána po dobu 7 dní.

Přípravek Rapoxol 20 mg dvakrát denně + klarithromycin 500 mg dvakrát denně a amoxicilin 1 g dvakrát denně.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin a jater není úprava dávky nezbytná.

Ohledně léčby pacientů s těžkou poruchou funkce jater viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití přípravku Rapoxol.

Pediatrická populace

Přípravek Rapoxol se pro použití u dětí nedoporučuje, protože s jeho použitím u této skupiny pacientů nejsou žádné zkušenosti.

Způsob podání

U indikací vyžadujících léčbu přípravkem Rapoxol jednou denně je nutno tablety užívat ráno před jídlem; i když nebylo prokázáno, že by na aktivitu sodné soli rabeprazolu měla vliv denní doba užití nebo příjem potravy, zlepší tento režim compliance pacienta.

Pacienty je třeba upozornit, že se tablety přípravku Rapoxol nemají žvýkat ani drtit, ale mají se spolknout celé.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Rapoxol je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Rapoxol je kontraindikován během těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická odpověď na léčbu sodnou solí rabeprazolu nevylučuje přítomnost malignity v žaludku nebo jícnu, proto je potřeba malignitu vyloučit před zahájením léčby přípravkem Rapoxol.

Dlouhodobě léčení pacienti (zejména pacienti léčení déle než rok) mají být pod pravidelným lékařským dohledem.

Nelze vyloučit riziko zkřížené hypersenzitivity s jinými inhibitory protonové pumpy nebo se substituovanými benzimidazoly.

Pacienty je třeba upozornit, že tablety přípravku Rapoxol se nemají žvýkat ani drtit, ale mají se spolknout celé.

Existují zprávy hlášené po uvedení přípravku na trh o krevních dyskrasiích (trombocytopenie a neutropenie). Ve většině případů, kdy nelze identifikovat alternativní etiologii, byly příhody nekomplikované a po vysazení rabeprazolu vymizely.

V klinických hodnoceních byly pozorovány abnormality jaterních enzymů, které byly rovněž hlášeny po registraci přípravku. Ve většině případů, kde nebylo možno identifikovat alternativní etiologii, byly příhody nekomplikované a po vysazení rabeprazolu vymizely. Ve studii na pacientech s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců stejného věku a pohlaví nebyly pozorovány žádné významné problémy související s bezpečností léčivého přípravku. Protože však nejsou k dispozici žádné údaje o používání rabeprazolu při léčení pacientů s těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se předepisujícím lékařům zahajovat léčbu přípravkem Rapoxol u těchto pacientů s velkou opatrností.

Současné podávání atazanaviru s přípravkem Rapoxol se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Léčba inhibitory protonové pumpy vč. přípravku Rapoxol může pravděpodobně vést k zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella*, *Campylobacter* a *Clostridium difficile* (viz bod 5.1).

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Hypomagnezemie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (PPIs), jako je rabeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok.

Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibítozem protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s léčivými přípravky nebo jinými látkami, které mohou způsobit hypomagnezemi (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovat v jejím průběhu.

Současné použití rabeprazolu s methotrexátem

Publikovaná data svědčí o tom, že současné užívání inhibitorů protonové pumpy s methotrexátem (zvláště ve vysokých dávkách; viz informace k předepisování methotrexátu) může zvýšit a prodloužit sérové hladiny methotrexátu a/nebo jeho metabolitu, pravděpodobně vedoucí k projevům methotrexátové toxicity. Při podávání vysokých dávek methotrexátu má být u některých pacientů zvaženo dočasné vysazení inhibitorů protonové pumpy.

Vliv na absorpci vitamínu B12

Sodná sůl rabeprazolu, stejně jako všechny léčivé přípravky inhibující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B12 (kyanokobalamin) navozením hypo- nebo achlorhydrie. Toto má být zvaženo u pacientů se sníženými zásobami tohoto vitamínu v těle nebo s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12, kteří podstupují dlouhodobou léčbu, nebo pokud se objeví klinické příznaky tohoto deficitu.

Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Rapoxol. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibítozem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Porucha funkce ledvin

U pacientů užívajících rabeprazol byla pozorována akutní tubulointersticiální nefritida (TIN), která se může vyskytnout v kterémkoli okamžiku léčby rabeprazolem (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida může vést až k selhání ledvin. V případech podezření na TIN je třeba podávání rabeprazolu ukončit a okamžitě zahájit vhodnou léčbu.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Rapoxol přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

Pediatrická populace

Rapoxol se nedoporučuje podávat dětem, protože s jeho použitím pro tuto skupinu nejsou žádné zkušenosti.

Rapoxol obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sodná sůl rabeprazolu navozuje silnou a dlouhodobou inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Může dojít k interakcím se sloučeninami, jejichž absorpce je závislá na hodnotě pH.

Současné podávání sodné soli rabeprazolu s ketokonazolem nebo itraconazolem může vést k významnému poklesu plazmatických hladin antimykotik. Proto může být potřeba jednotlivé pacienty sledovat a stanovit, zda je nezbytné upravit dávku v případě, že se ketokonazol nebo itraconazol užívají spolu s přípravkem Rapoxol.

V klinických hodnoceních studující lékovou interakci při souběžném užívání tekutých lékových forem antacid byla současně s rabeprazolem, přičemž nebyla žádná interakce s tekutými antacidy pozorována.

Současné podávání atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg s omeprazolem (40 mg jednou denně) nebo atazanaviru 400 mg s lansoprazolem (60 mg jednou denně) zdravým dobrovolníkům vedlo k výraznému snížení expozice atazanaviru. Absorpce atazanaviru je závislá na hodnotě pH. Ačkoliv nebyly provedeny odpovídající studie, podobné výsledky se očekávají i u jiných inhibitorů protonové pumpy. Proto se inhibitory protonové pumpy, včetně rabeprazolu, nesmějí s atazanavirem podávat (viz bod 4.4).

Methotrexát

Kazuistiky, publikované populační farmakokinetické studie a retrospektivní analýzy naznačují, že současné podávání inhibitorů protonové pumpy a methotrexátu (zvláště při vysokých dávkách; viz informace k předepisování methotrexátu) může zvýšit a prodloužit

sérové hladiny methotrexátu a/nebo jeho metabolitu hydroxymethotrexátu. Nicméně formální studie lékových interakcí mezi methotrexátem a inhibitory protonové pumpy nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o bezpečnosti rabeprazolu v případě těhotenství u lidí nejsou k dispozici. Reprodukční studie provedené na potkanech a králících neodhalily žádné důkazy zhoršené fertility nebo poškození plodu v důsledku podávání sodné soli rabeprazolu, i když u potkanů se objevil částečný fetoplacentární přechod. Přípravek Rapoxol je během těhotenství kontraindikován.

Kojení

Není známo, zda se sodná sůl rabeprazolu vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie u kojících žen. Sodná sůl rabeprazolu se však vylučuje do sekretů mléčných žláz potkanů. Proto se přípravek Rapoxol nesmí během kojení užívat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností a profilu nežádoucích příhod není pravděpodobné, že by přípravek Rapoxol zhoršoval schopnost řídit nebo oslaboval schopnost obsluhovat stroje. Pokud se však pozornost zhorší v důsledku ospalosti, je doporučeno se během léčby vyhnout řízení či obsluze složitých strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu kontrolovaných klinických studií s rabeprazolem byly bolesti hlavy, průjem, bolesti břicha, astenie, flatulence, vyrážka a sucho v ústech. Většina nežádoucích příhod zaznamenaných během klinických hodnocení byla mírné nebo střední intenzity a přechodné povahy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány následovně: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Časté: infekce

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivita^{1,2}

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: anorexie

Není známo: hyponatremie, hypomagnezemie (viz bod 4.4)

Psychiatrické poruchy

Časté: insomnie

Méně časté: nervozita

Vzácné: deprese

Není známo: zmatenost

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy, závratě

Méně časté: somnolence

Poruchy oka

Vzácné: poruchy vidění

Cévní poruchy

Není známo: periferní edém

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel, faryngitida, rinitida

Méně časté: bronchitida, sinusitida

Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, zvracení, nauzea, bolesti břicha, zácpa, flatulence, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)

Méně časté: dyspepsie, sucho v ústech, říhání

Vzácné: gastritida, stomatitida, poruchy vnímání chutí

Není známo: mikroskopická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida, ikterus, hepatální encefalopatie³

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka, erytém²

Vzácné: pruritus, pocení, bulózní reakce²

Velmi vzácné: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Není známo: subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: nespecifická bolest, bolest zad

Méně časté: myalgie, křeče v nohou, artralgie, fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: infekce močových cest

Vzácné: tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do selhání ledvin)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie, příznaky podobné chřipce

Méně časté: bolest na hrudi, zimnice, pyrexie

Vyšetření

Méně časté: zvýšení hodnot jaterních enzymů³

Vzácné: zvýšení tělesné hmotnosti

¹ Zahrnuje otok obličeje, hypotenzi a dušnost.

² Erytém, bulózní reakce a hypersenzitivní reakce obvykle vymizely po ukončení léčby.

³ Vzácná hlášení hepatické encefalopatie se týkala pacientů se stávající cirhózou. Při léčení pacientů s těžkou poruchou funkce jater se předepisujícímu lékaři doporučuje postupovat při prvním zahájení léčby přípravkem Rapoxol s velkou opatrností (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dosavadní zkušenosti s úmyslným nebo náhodným předávkováním jsou omezené. Maximální zjištěná expozice nepřesáhla 60 mg dvakrát denně případně 160 mg jednou denně. Účinky jsou obecně minimální, představují známý profil nežádoucích účinků a jsou reverzibilní bez dalšího lékařského zásahu. Specifické antidotum není známo. Sodná sůl rabeprazolu se silně váže na proteiny, a proto není dialyzovatelná. Jako při každém předávkování má být léčba symptomatická a mají být využita obecná podpůrná opatření.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu, inhibitory protonové pumpy.

ATC kód: A02B C04

Mechanismus účinku

Sodná sůl rabeprazolu patří do skupiny antisekrečních látek, substituovaných benzimidazolů, které nevykazují anticholinergní vlastnosti ani vlastnosti antagonistů H_2 histaminového receptoru, ale potlačují sekreci žaludeční kyseliny specifickou inhibicí enzymu H^+/K^+ -ATPázy (kyselá neboli protonová pumpa). Účinek je závislý na dávce a vede k inhibici jak bazální, tak stimulované sekrece kyseliny bez ohledu na podnět. Studie na zvířatech ukazují, že po podání sodná sůl rabeprazolu rychle zmizí jak z plazmy, tak ze žaludeční sliznice. Jako slabá báze se rabeprazol ve všech dávkách rychle vstřebá a koncentruje se v kyselém prostředí parietálních buněk. Rabeprazol se přeměňuje na aktivní sulfenamidovou formu protonací a následně reaguje s dostupnými cysteiny protonové pumpy.

Antisekreční aktivita

Po perorálním podání 20 mg dávky sodné soli rabeprazolu antisekreční účinek nastoupí do jedné hodiny, přičemž maximální účinek se objeví za dvě až čtyři hodiny. Inhibice bazální a potravou stimulované sekrece kyseliny 23 hodin po první dávce sodné soli rabeprazolu je 69%, respektive 82 % a trvá až 48 hodin. Inhibiční účinek sodné soli rabeprazolu na sekreci kyseliny se při opakovaném podávání jednou denně mírně zvyšuje, přičemž inhibice v rovnovážném

stavu se dosáhne za tři dny. Při vysazení léčivého přípravku se sekreční aktivita normalizuje za 2 až 3 dny.

Snížená kyselost žaludečního obsahu, ať je navozena jakkoli – včetně inhibitorů protonové pumpy jako je rabeprazol – zvyšuje počet bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy, včetně přípravku Rapoxol, může pravděpodobně vést k zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella*, *Campylobacter* a *Clostridium difficile*.

Účinky na sérový gastrin

V klinických hodnoceních byli pacienti léčeni jednou denně dávkou 10 nebo 20 mg sodné soli rabeprazolu, a to až po dobu 43 měsíců. Zvýšené hladiny gastrinu v séru během prvních 2 až 8 týdnů odrážely inhibiční účinky na sekreci kyseliny a během léčby zůstávaly stabilní. Hodnoty gastrinu se vrátily na úroveň před léčbou, obvykle během 1 až 2 týdnů po ukončení léčby.

Lidské biotické vzorky žaludeční tkáně z antra a fundu získané od více než 500 pacientů léčených rabeprazolem nebo komparátorem po dobu až 8 týdnů nedetekovaly žádné změny v histologii ECL buněk, stupni gastritidy, incidenci atrofické gastritidy, intestinální metaplazii ani v distribuci infekce *H. pylori*. U více než 250 pacientů sledovaných po dobu 36 měsíců kontinuální léčby nebyly pozorovány žádné významné změny nálezů oproti výchozímu stavu.

Další účinky

Systémové účinky sodné soli rabeprazolu v CNS, kardiovaskulárním a respiračním systému dosud nebyly zjištěny. Sodná sůl rabeprazolu podávaná v perorálních dávkách 20 mg po dobu 2 týdnů neměla žádné účinky na funkci štítné žlázy, metabolismus cukrů, ani na hladiny parathyreoidního hormonu, kortisolu, estrogenu, testosteronu, prolaktinu, cholecystokininu, sekretinu, glukagonu, folikuly stimulujícího hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH), reninu, aldosteronu či somatotropního hormonu v oběhu.

Studie u zdravých osob prokázaly, že sodná sůl rabeprazolu nemá klinicky významné interakce s amoxicilinem. Rabeprazol nemá nepříznivý vliv na plazmatické koncentrace amoxicilinu ani klarithromycinu, pokud se podává za účelem eradikace infekce *H. pylori* v horní části trávicího traktu.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též

koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek Rapoxol je enterosolventní tabletová forma sodné soli rabeprazolu. Tato léková forma je nezbytná proto, že rabeprazol není v kyselém prostředí stabilní. Absorpce rabeprazolu proto začíná poté, co tableta opustí žaludek. Absorpce je rychlá s maximálními plazmatickými hladinami rabeprazolu za přibližně 3,5 hodiny po 20 mg dávce. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) rabeprazolu a AUC jsou lineární v dávkovém rozmezí 10 až 40 mg. Absolutní biologická dostupnost perorální 20 mg dávky (v porovnání s intravenózním podáním) je asi 52 % zejména v důsledku presystémového metabolismu. Navíc se zdá, že biologická dostupnost se po opakovaném podání nezvyšuje. U zdravých subjektů je biologický poločas v plazmě přibližně 1 hodina (rozmezí od 0,7 do 1,5 hodiny) a celková tělesná clearance se odhaduje na 283 ± 98 ml/min. Klinicky relevantní interakce s jídlem nebyla zjištěna. Ani jídlo, ani denní doba podání léčby nemají na absorpci sodné soli rabeprazolu vliv.

Distribuce

Rabeprazol je přibližně z 97 % vázán na proteiny lidské plazmy.

Biotransformace a eliminace

Sodná sůl rabeprazolu, jako je tomu i u jiných sloučenin třídy inhibitorů protonové pumpy, se metabolizuje prostřednictvím jaterního systému metabolizujícího léčiva cytochrom P450 (CYP450). *In vitro* studie s lidskými jaterními mikrosomy ukázaly, že sodná sůl rabeprazolu se metabolizuje izoenzymy systému CYP450 (CYP2C19 a CYP3A4). V těchto studiích při očekávaných plazmatických koncentracích u člověka rabeprazol ani neindukuje, ani neinhibuje CYP3A4; a i když studie *in vitro* nemusí vždy predikovat *in vivo* status, tato zjištění ukazují, že mezi rabeprazolem a cyklosporinem se neočekávají žádné interakce. U lidí jsou hlavními plazmatickými metabolity thioether (M1) a kyselina karboxylová (M6), přičemž sulfon (M2), desmethyl-thioether (M4) a konjugát s merkapturovou kyselinou (M5) jsou méně

významnými metabolity zjištěnými v nižších koncentracích. Pouze desmethylovaný metabolit (M3) má malou antisekreční aktivitu, ale v plazmě není přítomen.

Po jediné 20 mg perorální dávce sodné soli rabeprazolu značené ^{14}C nebyl do moči vyloučen žádný nezměněný léčivý přípravek. Přibližně 90 % dávky se vyloučilo do moči hlavně jako dva metabolity: konjugát s merkapturovou kyselinou (M5) a kyselina karboxylová (M6), plus dva neznámé metabolity. Zbytek byl zjištěn ve stolici.

Pohlaví

Po úpravě na tělesnou hmotnost a výšku nejsou po jednotlivé 20 mg dávce rabeprazolu mezi pohlavími ve farmakokinetických parametrech žádné významné rozdíly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se stabilním, terminálním selháním ledvin vyžadujícím hemodialýzu (clearance kreatininu 5ml/min/1,73m^2) byla dispozice rabeprazolu velmi podobná dispozici u zdravých dobrovolníků. AUC a C_{max} u těchto pacientů byly asi o 35 % nižší než odpovídající parametry u zdravých dobrovolníků. Průměrná hodnota biologického poločasu rabeprazolu byla 0,82 hodiny u zdravých dobrovolníků, 0,95 hodiny u pacientů během hemodialýzy a 3,6 hodiny po dialýze. Clearance léčivého přípravku u pacientů s onemocněním ledvin, vyžadující udržovací hemodialýzu, byla přibližně dvojnásobkem hodnoty u zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater

Po jediné 20 mg dávce rabeprazolu podané pacientům s chronickou mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se v porovnání se zdravými dobrovolníky AUC zdvojnásobila a došlo ke 2- až 3násobnému prodloužení biologického poločasu rabeprazolu. Po 20 mg každodenní dávce podávané po dobu 7 dní se však AUC zvýšila pouze 1,5násobně a C_{max} pouze 1,2násobně. Biologický poločas rabeprazolu u pacientů s poruchou funkce jater byl 12,3 hodin v porovnání s 2,1 hodinami u zdravých dobrovolníků. Farmakodynamická odpověď (kontrola hodnoty pH žaludečních šťáv) u těchto dvou skupin byla klinicky srovnatelná.

Starší osoby

Eliminace rabeprazolu byla u starších osob poněkud snížena. Po 7 dnech každodenního podávání 20 mg sodné soli rabeprazolu se v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky AUC přibližně zdvojnásobila, C_{max} se zvýšila o 60 % a $t_{1/2}$ se prodloužil o přibližně 30 %. Nicméně žádný důkaz akumulace rabeprazolu se nezískal.

Polymorfismus CYP2C19

Po 20 mg denní dávce rabeprazolu podávané po dobu 7 dní měli pomalí metabolizátoři CYP2C19 AUC a $t_{1/2}$, které byly přibližně 1,9-, respektive 1,6násobkem odpovídajících parametrů u rychlých metabolizátorů, zatímco C_{max} se zvýšila pouze o 40 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně přesahujících maximální expozici u lidí, díky čemuž jsou s ohledem na údaje získané na zvířatech obavy ohledně bezpečnosti pro lidi zanedbatelné.

Studie mutagenity nedaly jednoznačné výsledky. Testy na buněčné linii myšího lymfomu byly pozitivní, ale *in vivo* mikronukleární test a *in vivo* a *in vitro* test reparace DNA byly negativní. Studie karcinogenity žádné zvláštní riziko pro lidi neodhalily.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

a. 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hydroxid vápenatý

Mannitol

Částečně substituovaná hypromelosa

Natrium-stearyl-fumarát

Potah 1

Hypromelosa

Mastek

Enterosolventní potah 2

Ftalát hypromelosy

Dibutyl-sebakát

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

b. 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

c. 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

d. 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

e. 6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr Al/Al s desikantem: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 37, 50, 56, 60, 75, 90, 98, 100 a 120 enterosolventních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

09/815/10-C

10. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 10. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 3. 2014

11. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024