

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zulbex 10 mg comprimate gastrorezistente
Zulbex 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zulbex 10 mg comprimate gastrorezistente
Fiecare comprimat gastrorezistent conține rabeprazol sodic 10 mg, echivalent cu rabeprazol 9,42 mg.

Zulbex 20 mg comprimate gastrorezistente
Fiecare comprimat gastrorezistent conține rabeprazol sodic 20 mg, echivalent cu rabeprazol 18,85 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Zulbex 10 mg comprimate gastrorezistente: comprimate de culoare roz-portocaliu, rotunde, biconvexe, cu muchii rotunjite, cu diametrul de aproximativ 5,7 mm.

Zulbex 20 mg comprimate gastrorezistente: comprimate de culoare galben-brun pal, rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 7,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zulbex comprimate este indicat pentru tratamentul:

- Ulcerului duodenal activ
- Ulcerului gastric activ benign
- Bolii de reflux gastroesofagian erozivă sau ulcerativă simptomatică (BRGE)
- Tratamentul de întreținere al bolii de reflux gastroesofagian (întreținere BRGE)
- Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastroesofagian formă moderată până la foarte severă (BRGE simptomatică)
- Sindromului Zollinger-Ellison
- Eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer, în asociere cu medicamente antibacteriene adecvate. Vezi pct. 4.2.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/vârstnici:

Ulcer duodenal activ și ulcer gastric activ benign

Doza orală recomandată pentru ulcerul duodenal activ și ulcerul gastric activ benign este de 20 mg, o dată pe zi, dimineța.

Majoritatea pacienților cu ulcer duodenal activ se vindecă în patru săptămâni. Totuși, anumiți pacienți pot necesita încă patru săptămâni de tratament adițional pentru vindecare.

Cei mai mulți pacienți cu ulcer gastric activ benign se vindecă în șase săptămâni. Totuși, anumiți pacienți pot necesita încă șase săptămâni de tratament adițional pentru vindecare.

Boala de reflux gastroesofagian erozivă sau ulcerativă (BRGE)

Doza orală recomandată este de 20 mg o dată pe zi, timp de patru până la opt săptămâni.

Tratamentul de întreținere pentru boala de reflux gastroesofagian (BRGE)

Pentru tratamentul pe termen îndelungat, poate fi utilizată o doză de întreținere de 1 comprimat Zulbex 20 mg sau 10 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul la tratament.

Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastroesofagian formă moderată până la foarte severă (BRGE)

Doza orală recomandată este de 10 mg o dată pe zi la pacienții fără esofagită. Dacă după patru săptămâni de tratament nu se obține controlul simptomelor, pacientul necesită investigații suplimentare. După dispariția simptomelor, controlul ulterior al simptomatologiei poate fi realizat prin tratament la nevoie, cu 10 mg o dată pe zi.

Sindrom Zollinger-Ellison

Doza inițială recomandată la adulți este de 60 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută până la 120 mg pe zi, în funcție de necesitățile fiecărui pacient. Pot fi administrate doze unice de până la 100 mg pe zi. Doza de 120 mg poate necesita divizarea în două doze de 60 mg, de două ori pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât cât este nevoie.

Eradicarea H. pylori

Pacienților cu infecție cu *H. pylori* trebuie să li se administreze schema de tratament de eradicare. Este recomandată următoarea asociere medicamentoasă, pentru o perioadă de 7 zile:

Zulbex 20 mg de două ori pe zi + claritromicină 500 mg de două ori pe zi și amoxicilină 1 g, de două ori pe zi.

Insuficiență renală și hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4, Atenționări și precauții speciale pentru utilizarea Zulbex în tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă).

Copii și adolescenți

Zulbex nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece nu există date disponibile.

Mod de administrare

Pentru schemele de tratament cu administrare o dată pe zi, comprimatele de Zulbex trebuie administrate dimineța, înainte de masă; cu toate că activitatea rabeprazolului sodic nu este afectată de perioada zilei sau alimente, această administrare ameliorează complianța pacientului la tratament.

Pacienții trebuie atenționați să nu zdrobească sau să mestece comprimatele de Zulbex, ci să le înghită întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, substituenți de benzimidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dispariția simptomelor după tratamentul cu rabeprazol sodic nu exclude prezența tumorilor maligne gastrice sau esofagiene, de aceea înaintea tratamentului cu Zulbex trebuie exclusă malignitatea.

Pacienții în tratament pe termen îndelungat (în particular cei în tratament de peste un an) trebuie monitorizați cu regularitate.

Nu poate fi exclus riscul hipersensibilizării încrucișate cu substituenți de benzimidazol.

Pacienții trebuie atenționați să nu zdrobească sau să mestece comprimatele de Zulbex, ci să le înghită întregi.

Copii și adolescenți

Zulbex nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece nu există date disponibile pentru această grupă de vârstă.

După punerea pe piață, au existat raportări de discrazii sanguine (trombocitopenie și neutropenie). În majoritatea cazurilor în care nu se poate stabili o etiologie alternativă, nu au existat complicații și evenimentele au fost rezolvate prin întreruperea tratamentului cu rabeprazol.

În studiile clinice și, de asemenea, după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate modificări ale enzimelor hepatice. În majoritatea cazurilor în care nu a fost identificată o etiologie alternativă, nu au existat complicații și evenimentele au fost rezolvate prin întreruperea tratamentului cu rabeprazol.

Într-un studiu cu pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu au fost identificate probleme legate de siguranța medicamentului, în comparație cu pacienții din grupul de control, de aceeași vârstă și sex. Totuși, deoarece nu există date clinice disponibile cu privire la utilizarea rabeprazolului în tratamentul pacienților cu disfuncție hepatică severă, medicul prescriptor este sfătuit să manifeste precauție la inițierea tratamentului cu Zulbex la acești pacienți.

Administrarea concomitentă de atazanavir și Zulbex nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni, inclusiv Zulbex, poate duce la creșterea riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele cu *Salmonella*, *Campylobacter* și *Clostridium difficile* (vezi pct. 5.1).

La pacienții tratați cu IPP, cum este rabeprazolul, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, a fost raportată apariția unei hipomagnezemii severe. În cazul hipomagnezemiei pot apărea simptome severe, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, însă acestea pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagnezemia s-a ameliorat după administrarea magneziului și întreruperea tratamentului cu IPP.

La pacienții la care este necesar tratamentul prelungit cu IPP sau care iau IPP în asociere cu digoxină sau medicamente care determină hipomagnezemie (de exemplu, diuretice), personalul medical trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor magneziului înainte de inițierea tratamentului cu IPP și, ulterior, periodic în timpul tratamentului.

Inhibitorii pompei de protoni, în special utilizați în doze mari și pentru o perioadă îndelungată (>1 an), pot crește ușor riscul de fractură de șold, de articulație radiocarpiană și de coloană vertebrală,

predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul total de fractură cu 10–40%. O parte a acestei creșteri poate fi consecința altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească tratament conform ghidurilor curente de tratament și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamină D și calciu.

Utilizarea concomitentă de rabeprazol și metotrexat

Datele din literatură sugerează că utilizarea concomitentă de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) și metotrexat (în doze mari; vezi dozarea metotrexatului) poate crește și prelungi concentrațiile plasmatice ale metotrexatului și/sau a metaboliților săi, cu posibilitatea atingerii unor praguri toxice pentru metotrexat. De aceea, la unii pacienți, la utilizarea unor doze mari de metotrexat, se poate lua în considerare întreruperea temporară a IPP.

Influența asupra absorbției vitaminei B12

Rabeprazolul sodic, similar tuturor medicamentelor care inhibă secreția acidă, poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) datorită hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu depozite reduse în organism sau cu factori de risc pentru absorbția redusă de vitamină B12 în terapia pe termen lung sau dacă se observă apariția simptomelor clinice.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) este asociată cu cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS). Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse razelor solare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze medicului, care trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Zulbex. Apariția LECS după un tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni, poate crește riscul apariției LECS și în cazul utilizării altor inhibitori ai pompei de protoni.

Interferența cu testele de laborator

Un nivel crescut de cromogranină (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Zulbex trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de testele pentru CgA (vezi pct. 5.1). În cazul în care concentrațiile plasmatice de CgA și gastrină nu au revenit la nivelul de referință după determinarea inițială, testele trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu un inhibitor al pompei de protoni.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rabeprazolul sodic determină o inhibare importantă și îndelungată a secreției gastrice acide. Poate apare o interacțiune cu compuși a căror absorbție este dependentă de pH. Administrarea concomitentă de rabeprazol sodic și ketoconazol sau itraconazol poate determina o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de antifungic. De aceea, la administrarea concomitentă de Zulbex și ketoconazol sau itraconazol, anumiți pacienți necesită monitorizare pentru determinarea necesității ajustării dozei.

În studiile clinice, antiacidele au fost utilizate concomitent cu rabeprazol și, într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, nu au fost observate interacțiuni cu antiacidele în formă lichidă.

Administrarea concomitentă de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg și omeprazol (40 mg o dată pe zi) sau atazanavir 400 mg cu lansoprazol (60 mg o dată pe zi) la voluntarii sănătoși a determinat o reducere substanțială a expunerii la atazanavir. Absorbția atazanavirului este dependentă de pH. Cu toate că nu s-au efectuat studii, se așteaptă rezultate similare și în cazul altor inhibitori de pompă de protoni. De aceea, IPP, incluzând rabeprazolul, nu trebuie administrați concomitent cu atazanavir (vezi pct. 4.4).

Metotrexat

Rapoartele reacțiilor adverse, rezultatele publicate ale studiilor de farmacocinetică și ale analizelor retrospective sugerează că administrarea concomitentă de IPP și metotrexat (administrat în doze mari; vezi dozarea metotrexatului) poate crește și prelungi concentrațiile plasmatice ale metotrexatului și/sau a metabolitului său, hidroximetotrexatul. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu metotrexat și IPP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date referitoare la siguranța utilizării rabeprazolului în timpul sarcinii la om. Studiile asupra reproducerii efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra fertilității sau asupra fătului, atribuite rabeprazolului sodic, cu toate că la șobolani s-a dovedit existența unui transfer redus fetoplacentar. Zulbex este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă rabeprazolul sodic este excretat în laptele matern uman. Nu au fost efectuate studii la femeile care alăptează. Totuși, rabeprazolul sodic este excretat în secrețiile mamare la șobolan. De aceea, Zulbex nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Luând în considerare proprietățile farmacodinamice și profilul reacțiilor adverse, este puțin probabil ca Zulbex să determine afectarea capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă totuși starea de alertă este modificată din cauza somnolenței, se recomandă evitarea condusului autovehiculelor și folosirea utilajelor complexe.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul studiilor clinice controlate cu rabeprazol au fost cefalee, diaree, durere abdominală, astenie, flatulență, erupție cutanată tranzitorie și xerostomie. Majoritatea reacțiilor adverse din timpul studiilor clinice au fost ușoare sau moderate și tranzitorii.

În timpul studiilor clinice și după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse.

Frecvența de apariție este definită:

- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Sisteme de organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecție				
Tulburări hematologice și limfatice			neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, leucocitoză		

Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate ^{1,2}		
Tulburări metabolice și de nutriție			anorexie		hiponatremie, hipomagnezie mie (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice	insomnie	nervozitate	depresie		confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli	somnolență			
Tulburări oculare			tulburări vizuale		
Tulburări vasculare					edem periferic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse, faringită, rinită	bronșită, sinuzită			
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație, flatulență, polipi ai glandelor fundice (benigni)	dispepsie, xerostomie, eructații	gastrită, stomatită, tulburări ale gustului		colită microscopică
Tulburări hepatobiliare			hepatită, icter, encefalopatie hepatică ³		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie, eritem ²	prurit, hipersudorație, erupții buloase ²	eritem polimorf, necroliză toxică epidermică (NTE), sindrom Stevens-Johnson (SSJ)	lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	durere nespecifică, durere dorsală	mialgie, crampe ale membrului inferior, artralgie, fractură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)			
Tulburări renale și ale căilor urinare		infecții ale tractului urinar	nefrită interstițială		
Tulburări ale aparatului genital și sânului					ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie, afecțiune asemănătoare gripei	dureri toracice, frisoane, stare febrilă			
Investigații diagnostice		creșterea a concentrațiilor enzimelor hepatice ³	Creșterea a greutateii corporale		

¹ Include tumefacție facială, hipotensiune arterială și dispnee.

² Eritem, erupție buloasă și reacții de hipersensibilitate care, de obicei, au dispărut la întreruperea tratamentului.

³ S-au înregistrat raportări rare de encefalopatie hepatică la pacienți cu ciroză hepatică. În tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă, medicul prescriptor este sfătuit să manifeste precauție la inițierea tratamentului cu Zulbex (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, există date limitate asupra supradozajului intenționat sau accidental. Expunerea maximă atinsă nu a depășit 60 mg de două ori pe zi, sau 160 mg o dată pe zi. Efectele sunt, în general, minime, reprezentative pentru profilul cunoscut al reacțiilor adverse și reversibile, fără necesitatea intervenției medicale. Nu există antidot specific. Rabeprazolul sodic se leagă în proporție mare de proteinele sanguine și, de aceea, nu este eliminat prin dializă. Similar altor situații de supradozaj, tratamentul este simptomatic și trebuie instituite măsuri generale de suport ale funcțiilor organismului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni determinate de acidul gastric, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC04.

Mecanism de acțiune

Rabeprazolul sodic aparține clasei de compuși antisecretorii, substituenți de benzimidazol, care nu exercită proprietăți anticolinergice sau antihistaminice H₂ dar suprimă secreția gastrică acidă prin inhibiția specifică a enzimei H⁺/K⁺-ATPază (pompă acidă sau pompă de protoni). Efectul este dependent de doză și duce la inhibiția secreției de acid bazale și stimulate, indiferent de natura stimulului. Studiile la animale au arătat că după administrare, rabeprazolul sodic dispare rapid din plasmă și mucoasa gastrică. Fiind o bază slabă, rabeprazolul se absoarbe rapid, indiferent de doză și se concentrează în mediul acid al celulelor parietale gastrice. Rabeprazolul este convertit în metabolit activ de tip sulfonamidic prin protonizare și reacționează cu cisteinele pompei de protoni.

Efecte farmacodinamice

Activitate antisecretorie

După administrarea orală a dozei de rabeprazol sodic de 20 mg, debutul efectului antisecretor apare după o oră, cu o valoare maximă în două până la patru ore. Inhibiția secreției acide bazale și celei stimulate de alimente la 23 ore după prima doză de rabeprazol sodic, este de 69% și, respectiv, 82% iar durata inhibiției este de până la 48 ore. Efectul inhibitor al rabeprazolului sodic asupra secreției acide crește ușor cu repetarea dozelor zilnice, atingând o inhibiție stabilă după trei zile de tratament. La întreruperea medicamentului, activitatea secretorie se normalizează într-o perioadă de 2 până la 3 zile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloace, inclusiv prin utilizarea de inhibitoare de pompă de protoni cum este rabeprazol, determină creșterea numărului bacteriilor prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele cu *Salmonella*, *Campylobacter* și *Clostridium difficile*.

Efectele gastrinei serice

În studiile clinice, pacienții au primit doze zilnice unice de 10 sau 20 mg rabeprazol sodic, pentru o perioadă de până la 43 luni. Nivelele gastrinei serice au crescut în primele 2 până la 8 săptămâni, reflectând efectele inhibitoare asupra secreției acide și au rămas stabile tot parcursul tratamentului. Valorile gastrinei serice au revenit la cele inițiale, de dinaintea tratamentului, de obicei într-o perioadă de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Specimenele biopsice din zona antrului și fundului gastric de la peste 500 pacienți care au primit rabeprazol sau tratament de control cu durata de până la 8 săptămâni, nu au arătat modificări histologice ale celulelor parietale, modificări gastrice, prezența gastritei atrofile, metaplaziei intestinale sau distribuția infecției cu *H. pylori*. La peste 250 pacienți, după 36 luni de terapie continuă, nu au fost observate modificări semnificative față de starea bazală.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii, gastrinemia crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA crește datorită scăderii acidității gastrice. Creșterea nivelului CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Datele disponibile publicate sugerează că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie întrerupt într-un interval de 5 zile și 2 săptămâni înainte de măsurătorile CgA. Acest lucru permite nivelurilor GCA, care pot fi în mod fals crescute în urma tratamentului cu IPP, să revină la nivelul de referință.

Alte efecte

Până în prezent, nu au fost observate efecte ale rabeprazolului sodic asupra sistemului nervos central (SNC), cardiovascular și respirator. Rabeprazolul sodic, administrat în doze orale de 20 mg, timp de 2 săptămâni, nu a prezentat efecte asupra funcției tiroidiene, metabolismului glucidic sau asupra concentrațiilor plasmatiche ale parathormonului, cortizolului, estrogenilor, testosteronului, prolactinei, colecistokininei, secretinei, glucagonului, hormonului foliculostimulant (FSH), hormonului luteinizant (LH), reninei, aldosteronului sau hormonului somatotrop.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile la voluntari sănătoși au arătat că rabeprazolul sodic nu prezintă interacțiuni semnificative clinic cu amoxicilina. Rabeprazolul nu determină scăderea concentrațiilor plasmatiche de amoxicilină sau claritromicină atunci când sunt administrate concomitent în terapia de eradicare a infecției cu *H. pylori* de la nivelul tractului gastro-intestinal superior.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Zulbex conține rabeprazol sodic în formulare farmaceutică de comprimat gastrorezistent. Aceasta este necesară, deoarece rabeprazolul este inactivat în mediul acid. Absorbția rabeprazolului începe numai după ce comprimatul trece din stomac în intestin. Absorbția este rapidă, cu concentrații plasmatiche

maxime de rabeprazol ce apar la aproximativ 3,5 ore de la administrarea unei doze de 20 mg. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de rabeprazol și ASC sunt liniare în intervalul de dozare 10 mg până la 40 mg. Biodisponibilitatea absolută a unei doze orale de 20 mg (comparativ cu administrarea intravenoasă) este de aproximativ 52%, în mare parte din cauza metabolizării presistemice. În plus, biodisponibilitatea nu pare să crească la administrare repetată. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ o oră (cu limite de 0,7 până la 1,5 ore), iar clearance-ul total este estimat la 283 ± 98 ml/min. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic cu alimentele. Absorbția rabeprazolului sodic nu este afectată nici de alimente, nici de perioada zilei în care se face administrarea medicamentului.

Distribuție

Rabeprazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 97%.

Metabolizare și eliminare

Rabeprazolul sodic, similar altor inhibitori ai pompei de protoni (IPP), este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic hepatic citocrom P450 (CYP450). Studiile *in vitro* cu microzomi de ficat uman au arătat că rabeprazolul sodic este metabolizat de izoenzimele CYP450 (CYP2C19 și CYP3A4). În aceste studii, la concentrațiile așteptate, rabeprazolul nici nu induce, nici nu inhibă CYP3A4; cu toate că studiile *in vitro* nu sunt întotdeauna predictive pentru activitatea *in vivo*, aceste descoperiri sugerează că nu se așteaptă interacțiuni între rabeprazol și ciclosporină. La om, metaboliții principali plasmatice sunt derivatul de tioeter (M1) și de acid carboxilic (M6), iar metaboliții minori, cu concentrații mai scăzute, sunt derivatul sulfonic (M2), demetiltioeter (M4) și de conjugat de acid mercapturic (M5). Numai metabolitul demetil (M3) prezintă o slabă activitate antisecretorie, dar nu este prezent în plasmă.

După administrarea unei doze unice orale de rabeprazol sodic 20 mg marcat cu ^{14}C , în urină nu a fost detectat medicament în formă nemodificată. Aproximativ 90% din doză a fost eliminată în urină în principal sub forma a doi metaboliți: cel conjugat cu acidul mercapturic (M5) și derivatul de acid carboxilic (M6) și încă doi metaboliți neidentificați. Restul dozei a fost eliminat prin materiile fecale.

Sex

După administrarea unei doze unice de rabeprazol de 20 mg, nu au fost observate diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici dependente de sex, după ajustarea pentru greutate corporală și înălțime.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală stabilă, de fază terminală, care necesitau tratament de întreținere prin hemodializă (clearance-ul creatininei ≤ 5 ml/min/1,73 m²), parametrii rabeprazolului au fost foarte similari cu cei ai voluntarilor sănătoși. La acești pacienți, ASC și C_{max} au fost cu 35% mai scăzute decât la voluntarii sănătoși. Timpul de înjumătățire mediu al rabeprazolului a fost de 0,82 ore la voluntarii sănătoși și 0,95 ore la pacienți în timpul hemodializei și 3,6 ore post dializă. Clearance-ul medicamentului la pacienții cu boli renale ce necesită dializă de întreținere a fost aproximativ dublu decât la voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice orale de rabeprazol sodic 20 mg la pacienții cu insuficiență hepatică cronică ușoară până la moderată, valorile ASC s-au dublat iar timpul de înjumătățire a crescut de 2-3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoși. Totuși, după administrarea dozei de 20 mg pe zi, timp de 7 zile, ASC a crescut numai de 1,5 ori, iar C_{max} de numai 1,2 ori. Timpul de înjumătățire al rabeprazolului la pacienții cu insuficiență hepatică a fost de 12,3 ore comparativ cu 2,1 ore la voluntarii sănătoși. Răspunsul farmacodinamic (controlul pH-ului gastric) la cele două grupe de pacienți a fost comparabil clinic.

Vârstnici

Eliminarea rabeprazolului a fost oarecum scăzută la vârstnici. După 7 zile de administrare zilnică de rabeprazol sodic 20 mg, valorile ASC au fost aproximativ duble, C_{max} a crescut cu 60% iar $T_{1/2}$ a

crescut cu aproximativ 30% comparativ cu voluntarii sănătoși. Totuși, nu s-a observat acumularea rabeprazolului.

Grupe speciale de populație

Polimorfismul CYP2C19

După administrarea unei doze de rabeprazol de 20 mg pe zi, timp de 7 zile, metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19 au prezentat o ASC și un $T_{1/2}$ mai mari de aproximativ 1,9 ori și, respectiv, 1,6 ori față de metabolizatorii extensivi, în timp ce C_{max} a crescut numai cu 40%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele non-clinice au fost observate numai la concentrații suficient de mari față de concentrațiile terapeutice maxime la om, de aceea datele disponibile la animale nu au semnificație clinică la om.

Studiile de mutagenitate au oferit rezultate echivoce. Testele asupra liniilor celulare de limfom la șoarece au fost pozitive, în timp ce testele *in vivo* cu micronuclei și testele de reparație ADN *in vivo* și *in vitro* au fost negative. Studiile de carcinogenitate nu au prezentat riscuri deosebite pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol (E421)

Oxid de magneziu ușor

Hidroxiopropilceluloză

Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție

Stearat de magneziu

Film:

Etilceluloză

Oxid de magneziu ușor

Ftalat de hipromeloză

Monogliceride diacetilate

Talc

Dioxid de titan

Oxid roșu de fer (E172) – numai în comprimatele de 10 mg

Oxid galben de fer (E172) – numai în comprimatele de 20 mg

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimea ambalajului (blister din OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 și 100 comprimate gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8479/2016/01-11

8480/2016/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022