

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zulbex 10 mg gastrorezistentné tablety

Zulbex 20 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zulbex 10 mg gastrorezistentné tablety

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 10 mg sodnej soli rabeprazolu, čo zodpovedá 9,42 mg rabeprazolu.

Zulbex 20 mg gastrorezistentné tablety

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 20 mg sodnej soli rabeprazolu, čo zodpovedá 18,85 mg rabeprazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

10 mg gastrorezistentné tablety sú oranžovo-ružové bikonvexné okrúhle tablety so skosenými hranami, priemer tablety je približne 5,7 mm.

20 mg gastrorezistentné tablety sú slabo hnedasto-žlté bikonvexné okrúhle tablety, priemer tablety je približne 7,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zulbex tablety sú indikované na liečbu:

- aktívneho duodenálneho vredu;
- aktívneho benígneho žalúdočného vredu;
- symptomatickej erozívnej alebo ulceróznej gastroezofágovej refluxovej choroby (GERD);
- dlhodobú liečbu gastroezofágovej refluxovej choroby (udržiavacia liečba GERD);
- symptomatickú liečbu stredne závažnej až veľmi závažnej gastroezofágovej refluxovej choroby (symptomatická liečba GERD);
- Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu;
- v kombinácii s vhodnou antibakteriálnou liečbou na eradikáciu *Helicobacter pylori* u pacientov s peptickým vredom. Pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/starší:

Aktívny duodenálny vred a aktívny benígny žalúdočný vred: Odporúčaná perorálna dávka pri aktívnom duodenálnom vrede a aktívnom benígnom žalúdočnom vrede je 20 mg jedenkrát denne ráno.

Väčšina pacientov s aktívnym duodenálnym vredom sa vylieči za 4 týždne. Niektorí pacienti však na vyliečenie môžu potrebovať ďalšie 4 týždne liečby. Väčšina pacientov sa s aktívnym benígnym žalúdočným vredom vylieči za 6 týždňov. Niektorí pacienti však môžu na vyliečenie potrebovať ďalších 6 týždňov liečby.

Erozívna alebo ulcerózna gastroezofágová refluxová choroba (GERD): Odporúčaná perorálna dávka je pri tomto stave 20 mg jedenkrát denne počas 4 až 8 týždňov.

Dlhodobá liečba gastroezofágovej refluxovej choroby (udržiavacia liečba GERD): Ak je potrebná dlhodobá liečba, môže sa, v závislosti od odpovede pacienta, podávať udržiavacia dávka Zulbexu 20 mg alebo 10 mg jedenkrát denne.

Symptomatická liečba stredne závažnej až veľmi závažnej gastroezofágovej refluxovej choroby (symptomatická liečba GERD): 10 mg jedenkrát denne u pacientov bez ezofagitídy. Ak sa nedosiahne zmiernenie príznakov počas 4 týždňov, pacient sa má podrobiť ďalším vyšetreniam. Po ústupe príznakov, ak je to potrebné, sa môžu príznaky choroby udržiavať pod kontrolou užívaním dávky 10 mg jedenkrát denne v dávkovacom režime podľa potreby.

Zollingerov-Elisonov syndróm: Odporúčaná začiatková dávka pre dospelých je 60 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže titrovať až do 120 mg/deň podľa individuálnej potreby pacienta. Jednorazová denná dávka môže byť až 100 mg/deň. Dávka 120 mg sa má rozdeliť na dve dávky, 60 mg dvakrát denne. Liečba má pokračovať, kým je klinicky indikovaná.

Eradikácia H. pylori: Pacienti s infekciou *H. pylori* sa majú liečiť eradikačnou liečbou. Odporúča sa užívanie nasledujúcej kombinácie počas 7 dní:

Zulbex 20 mg dvakrát denne + klaritromycín 500 mg dvakrát denne a amoxicilín 1 g dvakrát denne.

Porucha funkcie obličiek a pečene: U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky.

Pozri časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní Zulbexu pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Zulbex sa neodporúča podávať deťom, nakoľko nie sú skúsenosti s jeho používaním v tejto vekovej skupine.

Spôsob podávania

Pri indikáciách vyžadujúcich užívanie Zulbexu jedenkrát denne, sa majú tablety užívať ráno pred jedlom; avšak čas ani jedlo nepreukázali vplyv na aktivitu sodnej soli rabeprazolu. Tento režim napomáha kompliance liečby.

Pacientov je potrebné upozorniť, že tablety Zulbexu sa nemajú žuť ani drviť, ale sa majú prehltnúť vcelku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Symptomatická odpoveď na terapiu sodnou soľou rabeprazolu nevyklučuje výskyt malígneho ochorenia žalúdka alebo pažeráka, preto je potrebné, ešte pred začatím liečby Zulbexom, vylúčiť možnosť výskytu malígneho ochorenia.

Dlhodobu liečbu pacienti (najmä pacienti liečení dlhšie ako rok) sa musia pravidelne kontrolovať.

Nemôže sa vylúčiť riziko skríženej hypersenzitívnej reakcie so substituovanými benzimidazolami.

Pacientov je potrebné upozorniť na to, že tablety Zulbexu sa nemajú žuť ani drviť, ale majú ich prehltnúť celé.

Pediatrická populácia

Zulbex sa neodporúča podávať deťom, keďže nie sú skúsenosti s jeho používaním v tejto vekovej skupine.

V postmarketingových hláseniach bola hlásená krvná dyskrázia (trombocytopenia a neutropenia). Väčšina prípadov, v ktorých nebola identifikovaná alternatívna etiológia, nebola komplikovaná a skončila prerušením užívania rabeprazolu.

V klinických skúšaní a v hláseniach po registrácii sa vyskytli abnormality pečenej enzýmov. Väčšina prípadov, v ktorých nebola identifikovaná alternatívna etiológia, nebola komplikovaná a skončila prerušením užívania rabeprazolu.

Porovnaním výsledkov štúdií, na ktorých sa zúčastnili pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a pacienti bez uvedených ochorení rovnakého veku a pohlavia, sa nezaznamenali žiadne významné výsledky týkajúce sa bezpečnosti lieku. Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o užívaní rabeprazolu počas liečby pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou, odporúča sa u týchto pacientov pri začatí terapie Zulbexom opatrnosť.

Súbežné podávanie atazanaviru so Zulbexom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Liečba inhibítormi protónovej pumpy vrátane Zulbexu môže potenciálne zvýšiť riziko gastrointestinálnych infekcií, ako napríklad *Salmonella*, *Campylobacter* a *Clostridium difficile* (pozri časť 5.1).

Závažná hypomagnezémia bola hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je rabeprazol, najmenej 3 mesiace, vo väčšine prípadov rok. Môžu sa objaviť závažné príznaky hypomagneziémie ako únava, tetania, delírium, kŕče, závrat a ventrikulárna arytmia, ale môžu byť nenápadné a môžu byť prehliadané. U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagnezémia zlepšila po nahradení magnézia a po ukončení liečby inhibítormi protónovej pumpy (proton-pump inhibitor, PPI).

U pacientov s predpokladanou dlhodobou liečbou alebo u tých, ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo liekmi spôsobujúcimi hypomagneziémiu (napr. diuretiká), má lekár vyšetriť hladinu magnézia pred začatím liečby PPI a má ju opakovane sledovať počas liečby.

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sú podávané vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu zvýšiť riziko zlomenín bedrového kĺbu, zápästia a chrbtice, najmä u starších osôb a u osôb so známymi rizikovými faktormi. Podľa observačných štúdií inhibítory protónovej pumpy môžu zvyšovať celkové riziko zlomenín o 10 – 40 %. K tomuto zvýšeniu môžu čiastočne prispievať iné rizikové faktory. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť adekvátne liečení a majú mať zaistený dostatočný prísun vitamínu D a vápnika.

Súbežné užívanie rabeprazolu a metotrexátu

Podľa údajov v literatúre môže súbežné užívanie PPI s metotrexátom (najmä vo vysokých dávkach; pozri informácie o predpisovaní metotrexátu) zvýšiť a predĺžiť sérové hladiny metotrexátu a/alebo

jeho metabolitov, ktoré môžu viesť k metotrexátovým toxicitám. Pri podaní vysokej dávky metotrexátu sa môže u niektorých pacientov zväziť dočasné prerušenie liečby PPI.

Vplyv na absorpciu vitamínu B₁₂

Sodná soľ rabeprazolu, rovnako ako všetky lieky blokujúce kyselinu, môže znížiť absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu) z dôvodu hypo- alebo achlorhydrie. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov so zníženou zásobou tohto vitamínu v tele alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre zníženú absorpciu vitamínu B₁₂ počas dlhodobej liečby, alebo ak sa pozorujú príslušné klinické príznaky.

Subakútny kožný lupus erythematosus (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zväziť vysadenie Zulbexu. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Zulbexom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladiny CgA a gastrínu nevrátia po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov užívajúcich rabeprazol bola spozorovaná akútna tubulointersticiálna nefritída (TIN), ktorá sa môže vyskytnúť v ktorejkoľvek fáze počas liečby rabeprazolom (pozri časť 4.8). Akútna tubulointersticiálna nefritída môže progredovať do zlyhania obličiek.

V prípade podozrenia na TIN je potrebné liečbu rabeprazolom ukončiť a bezodkladne zahájiť vhodnú liečbu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sodná soľ rabeprazolu vyvoláva hlbokú a dlhotrvajúcu inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny. Môže sa vyskytnúť interakcia so zlúčeninami, ktorých absorpcia závisí od pH. Súbežné podávanie sodnej soli rabeprazolu s ketokonazolom alebo itraconazolom môže mať za následok významný pokles plazmatických hladín antimykotika. Pacientov užívajúcich Zulbex súbežne s ketakonazolom alebo itraconazolom sa preto odporúča monitorovať, aby sa stanovilo, či je potrebná úprava dávky.

V klinických skúšaní, v ktorých sa súbežne s rabeprazolom užívali antacidá a sledovali sa interakcie týchto liekov, nenastali žiadne interakcie, ak sa používali antacidá v tekutej forme.

Súbežné podávanie atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg s omeprazolom (40 mg jedenkrát denne) alebo atazanaviru 400 mg s lanzoprazolom (60 mg jedenkrát denne) zdravým dobrovoľníkom malo za následok výraznú redukciu v expozícii atazanaviru. Absorpcia atazanaviru závisí od pH. Aj keď neboli vykonané štúdie, podobné výsledky sa predpokladajú s inými inhibítormi protónovej pumpy. Preto sa inhibítory protónovej pumpy, vrátane rabeprazolu, nemajú podávať súbežne s atazanavirom (pozri časť 4.4).

Metotrexát

Kazuistiky, publikované štúdie populačnej farmakokinetiky a retrospektívne analýzy naznačujú, že súbežné podávanie PPI a metotrexátu (najmä vo vysokých dávkach; pozri informácie o predpisovaní metotrexátu) môže zvýšiť a predĺžiť sérové hladiny metotrexátu a/alebo jeho metabolitu hydroxymetotrexátu. Avšak neboli vykonané žiadne formálne štúdie liekovej interakcie metotrexátu s PPI.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú údaje o bezpečnosti rabeprazolu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch nedokázali poruchu fertility alebo poškodenie plodu po podaní sodnej soli rabeprazolu napriek tomu, že u potkanov sa vyskytuje určitý prienik z placenty do plodu. Zulbex je kontraindikovaný počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sodná soľ rabeprazolu u žien vylučuje do materského mlieka. Neboli vykonané žiadne štúdie u dojčiacich žien. Sodná soľ rabeprazolu sa však u potkanov vylučuje do sekréty mliečnych žliaz. Zulbex sa preto nemá používať počas dojčenia.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na farmakodynamické vlastnosti a profil nežiaducich účinkov je nepravdepodobné, že užitie Zulbexu naruší schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pri výskyte somnolencie sa odporúča vyhnúť sa vedeniu motorových vozidiel a obsluhu zložitých strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas kontrolovaných klinických skúšaní s rabeprazolom boli bolesť hlavy, hnačka, bolesť brucha, asténia, flatulencia, vyrážka a sucho v ústach. Väčšina nežiaducich účinkov zaznamenaných počas klinických štúdií bola mierne až stredne závažná a s prechodným charakterom.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované ako:

- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia				
Poruchy krvi a lymfatického systému			neutropénia, leukopénia, trombocytopénia, leukocytóza		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívita ^{1,2}		
Poruchy metabolizmu a výživy			anorexia		hyponatrémia, hypomagnezémia (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy	insomnia	nervozita	depresia		zmätenosť

Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat	somnolencia			
Poruchy oka			poruchy videnia		
Poruchy ciev					periférny edém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, faringitída, rinitída	bronchitída, sinusitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha, zápcha, flatulencia, glandulárne polypy fundu (benígne)	dyspepsia, sucho v ústach, grganie	gastritída, stomatitída, poruchy chuti		mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			hepatitída, žltáčka, hepatická encefalopatia ³		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, erytém ²	pruritus, potenie, bulózne reakcie	multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)	subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	nešpecifikovaná bolesť, bolesť chrbta	myalgia, kŕče v nohách, artralgia, zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)			
Poruchy obličiek a močových ciest		infekcia močového traktu	tubulointericiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, ochorenie podobné chrípke	bolesť na hrudi, prechladnutie, pyrexia			

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie pečeňových enzýmov ³	nárast telesnej hmotnosti		
---	--	--	---------------------------	--	--

¹ Vráťane opuchu tváre, hypotenzie a dyspnoe

² Erytém, bulózne reakcie a hypersenzitivita zvyčajne ustúpia po prerušení liečby.

³ Zriedkavé hlásenia pečeňovej encefalopatie boli od pacientov s prítomnou cirhózou. Odporúča sa opatrnosť pri liečbe pacientov so závažnou pečeňovou dysfunkciou, ak sa prvýkrát začína liečba Zulbexom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s úmyselným alebo náhodným predávkovaním sú obmedzené. Maximálna uvedená expozícia nepresiahla 60 mg dvakrát denne alebo 160 mg jedenkrát denne. Účinky sú vo všeobecnosti minimálne, sú uvedené v známom profile nežiaducich účinkov a reverzibilné bez ďalších medicínskych zásahov. Špecifické antidotum nie je známe. Sodná soľ rabeprazolu sa viaže extenzívne na proteíny plazmy, preto nie je dialyzovateľná. Tak, ako pri každom predávkovaní, liečba má byť symptomatická a majú sa využiť všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy
ATC kód: A02BC04

Mechanizmus účinku

Sodná soľ rabeprazolu patrí do skupiny antisekrečných látok, substituovaných benzimidazolov, ktoré nemajú anticholinergické vlastnosti ani vlastnosti antagonistov H₂-histamínových receptorov, ale ktoré znižujú sekréciu žalúdočnej kyseliny špecifickou inhibíciou enzýmu H⁺/K⁺-ATPázy (kyselinová alebo protónová pumpa).

Účinok závisí od dávky a výsledkom je inhibícia bazálnej, ako aj stimulovanej sekrécie kyseliny bez ohľadu na podnet. Štúdie na zvieratách ukazujú, že po podaní sodnej soli rabeprazolu sa jej hladina v plazme aj žalúdočnej sliznici rýchlo znižuje. Ako slabá zásada sa rabeprazol rýchlo absorbuje po podaní akejkoľvek dávky a jeho hladina stúpa v kyslom prostredí parietálnych buniek. Rabeprazol sa pronotáciou mení na aktívnu sulfónamidovú formu a následne reaguje s dostupným cysteínom na protónovej pumpy.

Farmakodynamické účinky

Antisekrečná aktivita: Po perorálnom podaní 20 mg dávky sodnej soli rabeprazolu nastupuje antisekrečný účinok do jednej hodiny a maximálny účinok sa dosiahne v priebehu dvoch až štyroch hodín po podaní lieku. Inhibícia bazálnej sekrécie žalúdočnej kyseliny 23 hodín po prvej dávke sodnej soli rabeprazolu je 69 % a inhibícia potravou stimulovanej sekrécie žalúdočnej kyseliny 23 hodín po prvej dávke sodnej soli rabeprazolu je 82 %. Inhibičný účinok pretrváva až 48 hodín. Inhibičný účinok sodnej soli rabeprazolu na sekréciu kyseliny sa mierne zvyšuje po opakovanom užívaní v jednorazovej dennej dávke. Stabilná inhibícia sa dosiahne po troch dňoch. Pri prerušení užívania trvá návrat aktivity do pôvodného stavu 2 až 3 dni.

Znížená žalúdočná kyslosť z akýchkoľvek dôvodov vrátane inhibítorov protónovej pumpy, napríklad rabeprazolu, zvyšuje počty baktérií, ktoré sa bežne nachádzajú v gastrointestinálnom trakte. Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže potenciálne zvýšiť riziko gastrointestinálnych infekcií, ako napríklad *Salmonella*, *Campylobacter* a *Clostridium difficile*.

Účinky hladiny gastrínu v sére: V klinických štúdiách pacienti užívali 10 alebo 20 mg sodnej soli rabeprazolu jedenkrát denne počas 43 mesiacov. Zvýšené sérové hladiny gastrínu počas prvých 2 – 8 týždňov sú prejavom inhibičného účinku na sekréciu žalúdočnej kyseliny a zostávajú stabilné počas celej liečby. Zvyčajne sa 1 – 2 týždne po prerušení liečby hodnoty gastrínu upravili na hodnoty stanovené pred začatím liečby.

Vo vzorkách biopsie z antra a fundu ľudského žalúdka od vyše 500 pacientov, ktorí užívali rabeprazol alebo porovnávaci liečbu počas 8 týždňov, sa nezaznamenali zmeny v histológii ECL buniek, stupňa gastritídy, výskytu atrofickej gastritídy, intersticiálnej metaplázie alebo šírenia infekcie *H. pylori*. Po 36 mesiacoch liečby sa u viac ako 250 sledovaných pacientov nezaznamenala žiadna významná zmena prítomná na začiatku liečby.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré môžu byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

Iné účinky: Doteraz sa nezaznamenali systémové účinky sodnej soli rabeprazolu na CNS, na kardiovaskulárny a na respiračný systém. Dvojtýždňové podávanie sodnej soli rabeprazolu v perorálnej dávke 20 mg neovplyvnilo činnosť štítnej žľazy, metabolizmus sacharidov ani cirkulujúce hladiny parathormónu, kortizolu, estrogénu, testosterónu, prolaktínu, cholecystokinínu, sekretínu, glukagónu, folikulostimulačného hormónu (FSH), luteinizačného hormónu (LH), renínu, aldosterónu alebo somatotropného hormónu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie u zdravých jedincov nepreukázali klinicky významnú interakciu sodnej soli rabeprazolu s amoxicilínom. Rabeprazol neovplyvňuje negatívne plazmatické koncentrácie amoxicilínu alebo klaritromycínu pri súbežnom podávaní na eradikáciu gastrointestinálnej infekcie *H. pylori*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zulbex je sodná soľ rabeprazolu vo forme gastrorezistentných tabliet. Táto lieková forma je nevyhnutná, pretože stabilita rabeprazolu je v kyslom prostredí nízka. Absorpcia rabeprazolu sa teda začína, až keď tableta opustí žalúdok. Po podaní 20 mg dávky je absorpcia rýchla s maximom plazmatickej hladiny za 3,5 hodiny. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) rabeprazolu a AUC sú lineárne pri dávkach od 10 mg do 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť perorálnej 20 mg dávky (v porovnaní s intravenóznou aplikáciou) je okolo 52 %, pretože liečivo z veľkej časti podlieha metabolizmu v pečeni. Biologická dostupnosť sa opakovaným podávaním lieku nezvyšuje. U zdravých jedincov je plazmatický polčas asi 1 hodina (0,7 – 1,5 hodiny) a celkový telesný klírens sa odhaduje na 283 ± 98 ml/min. Neboli hlásené žiadne klinicky významné interakcie s jedlom. Absorpciu sodnej soli rabeprazolu neovplyvňuje ani jedlo ani čas podania.

Distribúcia

Väzba rabeprazolu na ľudské plazmatické bielkoviny je približne 97 %.

Biotransformácia a eliminácia

Sodná soľ rabeprazolu, tak ako iný člen skupiny inhibítorov protónovej pumpy (PPI) je metabolizovaná v pečeni enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP450). *In vitro* štúdie s ľudskými pečňovými mikrozómami preukázali, že sodná soľ rabeprazolu je metabolizovaná izoenzýmami CYP450 (CYP2C19 a CYP3A4). V týchto štúdiách rabeprazol v predpokladanej plazmatickej koncentrácii neindukoval ani neinhiboval CYP3A4; a napriek tomu, že *in vitro* štúdie sa nie vždy dajú aplikovať na *in vivo* status, ich výsledky nepreukazujú interakciu medzi rabeprazolom a cyklosporínom. U človeka sú hlavnými metabolitmi v plazme tioéter (M1) a kyselina karboxylová

(M6). V nižších hladinách sa zaznamenali ako vedľajšie metabolity sulfón (M2), desmetyltioéter (M4) a konjugát kyseliny merkapturovej (M5). Iba desmetylový metabolit (M3) má malú antisekrečnú aktivitu, ale v plazme sa nenachádza.

Po jednorazovom perorálnom podaní dávky 20 mg sodnej soli rabeprazolu označenej rádionuklidom ^{14}C sa nezaznamenalo vylúčenie nezmenenej látky močom. Močom sa vylúčilo asi 90 % dávky najmä vo forme dvoch metabolitov: konjugátu kyseliny merkapturovej (M5) a kyseliny karboxylovej (M6) a dva neznáme metabolity. Zvyšok dávky sa vylúčil stolicou.

Pohlavie: Po jednorazovom podaní rabeprazolu v dávke 20 mg sa vo farmakokinetických parametroch nevyskytujú významné rozdiely medzi pohlaviami s prihliadnutím na telesnú hmotnosť a výšku.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov so stabilizovaným zlyhaním obličiek v poslednom štádiu vyžadujúcich trvalú hemodialýzu (klírens kreatinínu ≤ 5 ml/min/1,73 m²) bola dostupnosť rabeprazolu veľmi podobná ako u zdravých dobrovoľníkov. AUC a C_{\max} u týchto pacientov boli asi o 35 % nižšie ako zodpovedajúceho parametru u zdravých dobrovoľníkov. Priemerný polčas rabeprazolu bol 0,82 hodiny u zdravých dobrovoľníkov; 0,95 hodiny u pacientov počas hemodialýzy a 3,6 hodiny po ukončení dialýzy. Klírens lieku u pacientov s renálnym ochorením, ktorí vyžadujú trvalú hemodialýzu, bol asi dvojnásobný v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Porucha funkcie pečene: Po jednorazovom podaní rabeprazolu v dávke 20 mg pacientom s chronickou miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa AUC zdvojnásobilo a polčas rabeprazolu vzrástol 2 – 3-krát v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Po podaní 20 mg dávky denne počas 7 dní sa však zväčšila AUC iba 1,5-krát a C_{\max} iba 1,2-krát. Polčas rabeprazolu bol u pacientov s poruchou funkcie pečene 12,3 hodiny v porovnaní s 2,1 hodiny u zdravých dobrovoľníkov. Farmakodynamická odpoveď (kontrola pH žalúdka) bola v týchto dvoch skupinách klinicky porovnateľná.

Starší: Vylučovanie rabeprazolu u starších bolo mierne znížené. Po 7 dňoch podávania dennej dávky 20 mg sodnej soli rabeprazolu sa AUC približne zdvojnásobilo, C_{\max} sa zvýšilo o 60 % a $t_{1/2}$ asi o 30 % v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi. Avšak dôkazy o kumulácii rabeprazolu neexistujú.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Polymorfizmus CYP2C19: Hodnoty AUC u pomalých metabolizérov CYP2C19 boli po 7 dňoch podávania rabeprazolu v dennej dávke 20 mg približne 1,9-krát vyššie a hodnoty $t_{1/2}$ 1,6-krát vyššie, v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi, zatiaľ čo C_{\max} vzrástol len o 40 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické účinky sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za výrazne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo v porovnaní s údajmi u zvierat, poukazuje na malý význam týchto zistení.

Výsledky štúdií mutagenity nie sú jednoznačné. Testy na bunkových kultúrach lymfómu myši boli pozitívne, ale testy reparácie mikronuklea *in vivo* a DNA *in vivo* a *in vitro* boli negatívne. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

manitol (E421)

ľahký oxid horečnatý (E530)

hyprolóza (E463)

čiastočne substituovaná hyprolóza (E463)

stearát horečnatý (E470b)

Obalová vrstva:

etylcelulóza (E462)

ľahký oxid horečnatý (E530)

ftalát hypromelózy

diacetomonoglycerid (E472a)

mastenec (E553b)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172) – len 10 mg

žltý oxid železitý (E172) – len 20 mg

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia (blister OPA/Alu/PVC film a hliníková fólia): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 a 100 gastrorezistentných tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zulbex 10 mg gastrorezistentné tablety: 09/0738/10-S

Zulbex 20 mg gastrorezistentné tablety: 09/0739/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).