

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zulbex 10 mg enterosolventní tablety
Zulbex 20 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zulbex 10 mg, enterosolventní tablety

Jedna enterosolventní tableta obsahuje rabeprazolom natriicum 10 mg, což odpovídá rabeprazolom 9,42 mg.

Zulbex 20 mg, enterosolventní tablety

Jedna enterosolventní tableta obsahuje rabeprazolom natriicum 20 mg, což odpovídá rabeprazolom 18,85 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Zulbex 10 mg, enterosolventní tablety, jsou oranžovo-růžové, bikonvexní, kulaté tablety se zkosenými hranami, průměr tablety přibližně 5,7 mm.

Zulbex 20 mg, enterosolventní tablety, jsou světle hnědo-žluté, bikonvexní, kulaté tablety, průměr tablety přibližně 7,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety Zulbex jsou indikovány k léčbě:

- aktivního dvanácterníkového vředu
- aktivního benigního žaludečního vředu
- symptomatické erozivní nebo ulcerativní refluxní choroby jícnu (GORD)
- pro dlouhodobé léčení refluxní choroby jícnu (udržovací léčba GORD)
- pro symptomatickou léčbu středně těžké až těžké refluxní choroby jícnu (symptomatického onemocnění GORD)
- Zollinger-Ellisonova syndromu
- v kombinaci s příslušnými antibakteriálními terapeutickými režimy pro eradikaci *Helicobacter pylori* u pacientů s peptickou vředovou chorobou (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší osoby:

Aktivní dvanácterníkový vřed a aktivní benigní žaludeční vřed: Doporučená perorální dávka pro aktivní dvanácterníkový vřed i aktivní benigní žaludeční vřed je 20 mg a má se užívat jednou denně, ráno.

Většina pacientů s aktivním dvanácterníkovým vředem se uzdraví během čtyř týdnů. Avšak někteří

pacienti mohou pro dosažení uzdravení vyžadovat další čtyři týdny léčby. Většina pacientů s aktivním benigním žaludečním vředem se uzdraví během šesti týdnů. Avšak někteří pacienti mohou opět vyžadovat dalších šest týdnů léčby pro dosažení uzdravení.

Erozivní nebo ulcerativní refluxní choroba jícnu (GORD): Doporučená perorální dávka pro tento stav je 20 mg a má se užívat jednou denně po dobu čtyř až osmi týdnů.

Dlouhodobá léčba refluxní choroby jícnu (udržovací léčba GORD): Pro dlouhodobou léčbu lze použít udržovací dávku 20 mg nebo 10 mg přípravku Zulbex jednou denně v závislosti na odpovědi pacienta.

Symptomatická léčba středně těžké až těžké refluxní choroby jícnu (symptomatické onemocnění GORD): 10 mg jednou denně u pacientů bez ezofagitidy. Pokud nebylo dosaženo potlačení symptomů během čtyř týdnů, je nutné provést další vyšetření pacienta. Jakmile symptomy ustoupí, následné kontroly symptomů lze dosáhnout režimem podle potřeby užíváním dávky 10 mg jednou denně.

Zollinger-Ellisonův syndrom: Doporučená zahajovací dávka pro dospělé je 60 mg jednou denně. Dávku lze vzestupně titrovat až na 120 mg/den podle individuálních potřeb pacienta. Lze podávat jednotlivé dávky až 100 mg/den. Dávka 120 mg může vyžadovat rozdělení do dvou dílčích dávek – 60 mg dvakrát denně. Léčba má pokračovat, dokud je klinicky indikována.

Eradikace H. pylori: Pacienti s infekcí *H. pylori* mají být léčeni eradikační léčbou. Doporučuje se podávání následující kombinace po dobu 7 dnů.

Přípravek Zulbex 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 nebo jater není nutná úprava dávkování.

Pro léčbu pacientů s těžkou poruchou funkce jater, viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ přípravku Zulbex.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Pro indikace vyžadující léčbu jednou denně je třeba užívat tablety Zulbex ráno před jídlem; i když ani denní doba ani příjem potravy neměly žádný vliv na aktivitu sodné soli rabeprazolu, tento způsob usnadní dodržování léčebného režimu.

Pacienty je třeba upozornit, že enterosolventní tablety přípravku Zulbex se nesmí žvýkat ani drtit, avšak mají se polykat celé.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická odpověď na léčbu sodnou solí rabeprazolu nevylučuje možnou přítomnost žaludečního či ezofageálního maligního onemocnění, a proto je třeba před zahájením léčby přípravkem Zulbex vyloučit možnost maligního onemocnění.

Pacienti na dlouhodobé léčbě (zejména ti, kteří jsou léčeni déle než rok) mají být pod pravidelným lékařským dohledem.

Nelze vyloučit riziko zkřížené hypersenzitivity na substituované benzimidazoly.

Pacienty je třeba upozornit, že tablety Zulbex se nesmí žvýkat ani drtit, avšak mají se polykat celé.

Pediatrická populace

Podávání přípravku Zulbex dětem se nedoporučuje, protože neexistuje žádná zkušenost s jeho použitím v této skupině.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy krevní dyskrázie (trombocytopenie a neutropenie). Ve většině případů, kdy nebylo možno identifikovat alternativní etiologii, byly tyto příhody nekomplikované a vymizely po přerušení podávání rabeprazolu.

V klinických studiích byly pozorovány abnormality jaterních enzymů, které byly též hlášeny po uvedení na trh. Ve většině případů, ve kterých nebylo možno identifikovat alternativní etiologii, byly tyto příhody nekomplikované a vymizely po přerušení podávání rabeprazolu.

Ve studii u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebyly ve srovnání s kontrolními skupinami zdravých jedinců stejného věku a pohlaví pozorovány významné bezpečnostní problémy související s tímto lékem. Avšak jelikož neexistují žádné klinické údaje o použití rabeprazolu při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater, měl by předepisující lékař při prvním zahájení léčby přípravkem Zulbex u takových pacientů postupovat s opatrností.

Souběžné podávání atazanaviru s přípravkem Zulbex se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je rabeprazol, byly hlášeny případy těžké hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať 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 inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

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

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.

Souběžné užívání rabeprazolu s methotrexátem

Literatura naznačuje, že souběžné užívání IPP s methotrexátem (zejména ve vysokých dávkách; viz informaci pro předepisování methotrexátu) může zvýšit a prodloužit sérové hladiny methotrexátu a/nebo jeho metabolitu, což může vést k toxicitě methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba u některých pacientů zvážit dočasné vysazení IPP.

Vliv na absorpci vitamínu B₁₂

Sodná sůl rabeprazolu, stejně jako všechny léčivé přípravky blokující tvorbu kyseliny, může snížit absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalaminu) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba zvážit

u pacientů se sníženými zásobami vitamínu B₁₂ v těle nebo u pacientů s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂, kteří podstupují dlouhodobou terapii, nebo jsou-li pozorovány klinické známky takového stavu.

Subakutní kožní lupus erythematoses (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 Zulbex. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Zulbex 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 přerušování léčby inhibitorem protonové pumpy.

Porucha funkce ledvin

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sodná sůl rabeprazolu poskytuje výraznou a přetrvávající inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Může nastat interakce se sloučeninami, jejichž absorpce závisí na pH. Souběžné podávání sodné soli rabeprazolu s ketokonazolem nebo itraconazolem může vést k významnému poklesu plazmatických hladin antimykotik. Proto je třeba jednotlivé pacienty monitorovat s cílem určit, zda je při souběžném podávání ketokonazolu nebo itraconazolu s přípravkem Zulbex nutná úprava dávky.

V klinických studiích byla antacida používána souběžně s rabeprazolem, přičemž ve specifické studii lékových interakcí nebyla pozorována žádná interakce s tekutými antacidami.

Souběžné 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 podstatnému snížení expozice atazanaviru. Absorpce atazanaviru závisí na pH. I když neexistují žádné studie, očekávají se podobné výsledky i s jinými inhibitory protonové pumpy. Proto se IPP včetně rabeprazolu nemají podávat souběžně s atazanavirem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Kazuistiky, publikované populační farmakokinetické studie a retrospektivní analýzy naznačují, že souběžné podávání IPP a methotrexátu (zejména ve vysokých dávkách; viz informaci pro předepisování methotrexátu) může zvýšit a prodloužit sérové hladiny methotrexátu a/nebo jeho metabolitu hydroxymethotrexátu. Nicméně nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí methotrexátu s IPP.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o bezpečnosti podávání rabeprazolu těhotným ženám. Reprodukční studie provedené u potkanů a králíků neodhalily žádné důkazy o zhoršené fertilitě nebo poškození plodu následkem podání sodné soli rabeprazolu, i když u potkanů se objevil částečný fetoplacentární přenos. Přípravek Zulbex je v těhotenství kontraindikován.

Kojení

Není známo, zda se sodná sůl rabeprazolu vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie u kojících žen. Avšak sodná sůl rabeprazolu se vylučuje mléčnou žlázou potkanů. Proto se přípravek Zulbex nemá během kojení používat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností a profilu nežádoucích účinků není pravděpodobné, že by přípravek Zulbex snižoval schopnost řízení nebo oslaboval schopnost obsluhovat stroje. Pokud však je zhoršená bdělost následkem somnolence, doporučuje se vyhnout se řízení vozidel a obsluze složitých strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku během kontrolovaných klinických studií s rabeprazolem patřily bolest hlavy, průjem, bolest břicha, astenie, flatulence, vyrážka a sucho v ústech. Většina nežádoucích účinků zaznamenaných během klinických studií vykazovala mírný nebo střední stupeň závažnosti a přechodnou povahu.

V klinických studiích a po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Podle četnosti se definují jako:

- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce				
Poruchy krve a lymfatického systému			neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytóza		
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita ^{1, 2}		
Poruchy metabolismu a výživy			anorexie		hyponatremie, hypomagnezémie (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	insomnie	nervozita	deprese		zmatenost
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať	somnolence			
Poruchy oka			poruchy vidění		
Cévní poruchy					periferní edém
Respirační, hrudní mediastinální poruchy	kašel, faryngitida, rinitida	bronchitida, sinusitida			

Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, flatulence, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni)	dyspepsie, sucho v ústech, říhání	gastritida, stomatitida, poruchy chuti		mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest			hepatitida, ikterus, hepatální encefalopatie ³		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, erytém ²	pruritus, pocení, bulózní reakce ²	erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)	subkutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	nespecifická bolest, bolest v zádech	myalgie, křeče v dolních končetinách, artralgie, fraktury proximálních o konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)			
Poruchy ledvin a močových cest		infekce močových cest	tubulointerstickální nefritida (s možnou progresí do selhání ledvin)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu					gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie, příznaky podobné chřipce	bolest na hrudi, zimnice, pyrexie			
Vyšetření		zvýšené hladiny jaterních enzymů ³	nárůst tělesné hmotnosti		

- ¹ Zahrnuje otok obličeje, hypotenzi a dušnost.
- ² Erytém, bulózní reakce a hypersenzitivní reakce obvykle odezněly po přerušení léčby.
- ³ U pacientů se stávající cirhózou se vyskytla vzácná hlášení o hepatické encefalopatii. U pacientů s těžkou hepatickou dysfunkcí má předepisující lékař při prvním zahájení léčby přípravkem Zulbex postupovat s 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Dosavadní zkušenost se svévolným nebo náhodným předávkováním je omezená. Maximální zjištěná expozice nepřekročila 60 mg dvakrát denně nebo 160 mg jednou denně. Účinky jsou obecně minimální, reprezentativní pro známý profil nežádoucích účinků a reverzibilní bez dalšího lékařského zásahu. Není známo žádné specifické antidotum. Sodná sůl rabeprazolu se v rozsáhlé míře váže na bílkoviny, a proto se nedá odstranit dialýzou. Jako v kterémkoli případě předávkování má být léčba symptomatická, s použitím obecných podpůrných opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC04.

Mechanismus účinku

Sodná sůl rabeprazolu patří do skupiny antisekrečních sloučenin, substituovaných benzimidazolů, které nevykazují anticholinergní ani H_2 histamin antagonistické vlastnosti, avšak potlačují sekreci žaludeční kyseliny specifickou inhibicí enzymu H^+/K^+ -ATPasy (kyselá neboli protonové pumpy). Tento účinek je závislý na dávce a vede k inhibici bazální i stimulované sekrece kyseliny bez ohledu na typ stimulu. Studie u zvířat ukazují, že sodná sůl rabeprazolu po podání rychle mizí z krevní plazmy i žaludeční sliznice. Jako slabá zásada je rabeprazol rychle absorbován po všech dávkách a koncentruje se v kyselém prostředí parietálních buněk. Rabeprazol je protonací přeměňován na formu aktivního sulfonamidu a následně reaguje s dostupnými cysteiny na protonové pumpě.

Farmakodynamické účinky

Antisekreční aktivita: Po perorálním podání dávky sodné soli rabeprazolu 20 mg nastává nástup antisekrečního účinku během jedné hodiny a maximální účinek je dosažen během dvou až čtyř hodin. Inhibice bazální a potravou stimulované sekrece kyseliny 23 hod po první dávce rabeprazolu činí 69 % respektive 82 % a trvá až 48 hod. Inhibiční účinek sodné soli rabeprazolu na sekreci kyseliny mírně roste při opakovaném podávání jednou denně s dosažením inhibice v ustáleném stavu po třech dnech. Při přerušení podávání léčivého přípravku se sekreční aktivita normalizuje během 2 až 3 dnů.

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

Účinky na hladiny gastrinu v krevním séru: V klinických studiích byli pacienti léčeni denně 10 nebo 20 mg sodné soli rabeprazolu po dobu až 43 měsíců. Hladiny gastrinu v krevním séru vzrůstaly během

prvních dvou až osmi týdnů následkem inhibičních účinků na sekreci kyseliny a ustálily se při pokračování léčby. Hodnoty gastrinu se navrátily k hladinám před léčbou obvykle během jednoho až dvou týdnů po přerušeni léčby.

Vzorky humánní gastrické biopsie z antra a fundu od více než 500 pacientů užívajících rabeprazol nebo srovnávací léčbu po dobu až 8 týdnů neukázaly žádné změny v histologii buněk ECL, stupni gastritidy, výskytu atrofické gastritidy, intestinální metaplasie nebo v distribuci infekce *H. pylori*. U více než 250 pacientů sledovaných po dobu 36 měsíců pokračující léčby nebyly zjištěny žádné významné změny nálezů oproti výchozímu stavu.

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.

Ostatní účinky: Systémové účinky sodné soli rabeprazolu na centrální nervovou soustavu, kardiovaskulární a respirační soustavu nebyly dosud nalezeny. Sodná sůl rabeprazolu podávaná v perorálních dávkách 20 mg po dobu 2 týdnů neměla žádný vliv na funkci štítné žlázy, metabolismus glycidů nebo cirkulující hladiny hormonu příštítných tělísek, kortizolu, estrogeneru, testosteronu, prolaktinu, cholecystokininu, sekretinu, glukagonu, hormonu stimulující folikuly (FSH), luteinizačního hormonu (LH), reninu, aldosteronu nebo somatotropního hormonu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u zdravých dobrovolníků ukázaly, že sodná sůl rabeprazolu nevykazuje žádné klinicky významné interakce s amoxicilinem. Rabeprazol neovlivňuje nepříznivým způsobem plazmatické koncentrace amoxicilinu nebo klarithromycinu při souběžném podávání za účelem eradikace infekce *H. pylori* v horní části gastrointestinálního traktu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Zulbex je enterosolventní tableta sodné soli rabeprazolu. Tato léková forma je nezbytná, protože rabeprazol je labilní v kyselém prostředí. Absorpce rabeprazolu proto začíná až poté, co tableta opustí žaludek. Absorpce je rychlá s dosažením vrcholových plazmatických hladin rabeprazolu přibližně za 3,5 hod po podání dávky 20 mg. Vrcholové plazmatické koncentrace (C_{max}) rabeprazolu a AUC jsou lineární v celém dávkovém rozmezí 10 až 40 mg. Absolutní biologická dostupnost jedné perorální dávky 20 mg (oproti intravenóznímu podání) je přibližně 52 %, převážně následkem presystémového metabolismu. Biologická dostupnost zřejmě nevzrůstá s opakovaným podáváním. U zdravých osob je plazmatický poločas přibližně 1 hod (rozmezí 0,7 až 1,5 hod) a celková tělesná clearance se odhaduje na 283 ± 98 ml/min. Nenastala žádná klinicky významná interakce s potravou. Na absorpci sodné soli rabeprazolu nemají vliv ani jídlo, ani denní doba podání léku.

Distribuce: Přibližně 97 % rabeprazolu je vázáno na bílkoviny lidské krevní plazmy.

Biotransformace a eliminace: Sodná sůl rabeprazolu, podobně jako ostatní látky ze skupiny inhibitorů protonové pumpy (IPP), je metabolizována prostřednictvím systému jaterního metabolismu léků cytochromu P450 (CYP450). Studie *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrosomů ukázaly, že se sodná sůl rabeprazolu metabolizuje isoenzymy CYP450 (CYP2C19 a CYP3A4). V těchto studiích rabeprazol při očekávaných koncentracích v krevní plazmě neindukuje ani neinhibuje CYP3A4; a i když studie *in vitro* nemusí mít vždy platnost pro predikci stavu *in vivo*, tyto nálezy ukazují, že se neočekává žádná interakce mezi rabeprazolem a cyklosporinem. U lidí jsou hlavními metabolity v krevní plazmě thioether (M1) a karboxylová kyselina (M6), přičemž byly pozorovány nižší hladiny sulfonu (M2), demethylovaného thioetheru (M4) a konjugátu merkapturové kyseliny (M5). Nízkou antisekretori aktivitu vykazoval pouze demethylovaný metabolit (M3), avšak ten není v krevní plazmě přítomen.

Po jednotlivé dávce 20 mg sodné soli rabeprazolu značené radionuklidem ^{14}C nebyl v moči nalezen

žádný nezměněný lék. Přibližně 90 % dávky bylo eliminováno močí, a to zejména jako dva metabolity: konjugát merkapturové kyseliny (M5) a karboxylová kyselina (M6) plus dva neznámé metabolity. Zbývající část dávky byla obsažena ve stolici.

Pohlaví: Při úpravě na tělesnou hmotnost a výšku nejsou po jednotlivé dávce 20 mg rabeprazolu ve farmakokinetických parametrech žádné významné rozdíly mezi muži a ženami.

Porucha funkce ledvin: U pacientů se stabilním konečným stavem renálního selhání, které vyžadovalo udržovací hemodialýzu (clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m²), byla dispozice rabeprazolu velice podobná jako u zdravých dobrovolníků. U těchto pacientů byly hodnoty AUC a C_{max} asi o 35 % nižší než odpovídající parametry u zdravých dobrovolníků. Průměrný poločas rabeprazolu byl 0,82 hod u zdravých dobrovolníků, 0,95 hod u pacientů během hemodialýzy a 3,6 hod po dialýze. Clearance léku u pacientů s renálním onemocněním vyžadujícím udržovací hemodialýzu byla přibližně dvojnásobná oproti hodnotě u zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater: Po jednotlivé dávce rabeprazolu 20 mg podané pacientům s chronickou lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se hodnota AUC zdvojnásobila a došlo k 2 až 3násobnému vzrůstu poločasu rabeprazolu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Avšak po dávce 20 mg denně podávané po dobu 7 dnů vzrostlo AUC pouze na 1,5násobek a C_{max} na 1,2násobek. Poločas rabeprazolu u pacientů s poruchou funkce jater byl 12,3 hod oproti hodnotě 2,1 hod u zdravých dobrovolníků. Farmakodynamická odpověď (kontrola žaludečního pH) v těchto dvou skupinách byla klinicky srovnatelná.

Starší osoby: Eliminace rabeprazolu byla u starších osob poněkud snížena. Po 7 dnech denního podávání 20 mg sodné soli rabeprazolu byla hodnota AUC přibližně dvojnásobná, hodnota C_{max} vzrostla o 60 % a t_{1/2} se prodloužil přibližně o 30 % ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky. Nebyla však zjištěna kumulace rabeprazolu.

Jiné zvláštní populace

Polymorfismus CYP2C19: Po podávání dávky 20 mg denně po dobu 7 dnů měli pomalí metabolizátoři CYP2C19 hodnoty AUC přibližně 1,9× vyšší a t_{1/2} 1,6× vyšší než byly odpovídající parametry u rychlých metabolizátorů, zatímco C_{max} vzrostla pouze o 40 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu pro bezpečnost u lidí vzhledem k údajům získaným na zvířatech.

Studie mutagenity neposkytly jednoznačné výsledky. Testy s buněčnou linií myšího lymfomu byly pozitivní, ale testy s mikrojadérkem *in vivo* a testy opravy DNA *in vitro* byly negativní. Studie karcinogenity neukázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol (E421)

Lehký oxid hořečnatý (E530)

Hyprolosa (E463)

Částečně substituovaná hyprolosa (E463)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

Ethylcelulosa (E462)
Lehký oxid hořečnatý (E530)
Ftalát hypromelosoý
Diacetomonoacylglycerol (E472a)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172) - pouze 10 mg
Žlutý oxid železitý (E172) - pouze 20 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doða použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikosti balení (blistr z OPA/Al/PVC fólie a hliníkové fólie): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 a 100 enterosolventních tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zulbex 10 mg: 09/986/10-C

Zulbex 20 mg: 09/987/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 5. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).