

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20103706

B61/M7/Mp-61546

06-02-2023

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ацилесол 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
Acilesol 20 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ацилесол 20 mg стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*) еквивалентен на 18,85 mg рабепразол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Жълти, филмирани, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ацилесол таблетки са показани за лечение на:

- Активна дуоденална язва
- Активна доброкачествена стомашна язва
- Симптоматична ерозивна или улцерозна гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).
- Продължително поддържащо лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест (поддържащо лечение на ГЕРБ)
- Синдром на Zollinger-Ellison
- В комбинация с подходящ антибактериален терапевтичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пациенти с пептична язвена болест (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни/Старческа възраст

Активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва

Препоръчителната перорална доза за активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва е 20 mg веднъж дневно сутрин.

При повечето пациенти с активна дуоденална язва се постига излекуване в рамките на четири седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още четири седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване.

При повечето пациенти с активна доброкачествена стомашна язва се постига излекуване до шест седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още шест седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване.



Ерозивна или улцерозна гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

Препоръчителната перорална доза за това състояние е по 20 mg веднъж дневно в продължение на четири до осем седмици.

Продължително лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест (поддържащо лечение на ГЕРБ)

За продължително лечение, може да се прилага поддържаща доза от 10 или 20 mg веднъж дневно в зависимост от терапевтичния отговор на пациента.

Синдром на Zollinger-Ellison

Препоръчителната начална доза при възрастни е 60 mg веднъж дневно. Дозата може да се титрира възходящо до 120 mg дневно според индивидуалните нужди на пациента. Доза до 100 mg дневно може да се приложи еднократно дневно. Доза от 120 mg трябва да се приложи, като се раздели на два приема от по 60 mg. Лечението трябва да продължи толкова дълго, колкото е клинично показано.

Ерадикация на H. pylori

Пациенти с *H. pylori* инфекция трябва да проведат ерадикационна терапия. Препоръчва се следната комбинация, която се прилага в продължение на 7 дни:

Ацилесол 20 mg два пъти дневно + кларитромицин 500 mg два пъти дневно и амоксицилин 1 g два пъти дневно.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Вижте точка 4.4 за употребата на рабепразол натрий при лечение на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Ацилесол не се препоръчва за употреба при деца тъй като няма опит от употребата му в тази възрастова група.

Начин на приложение

При индикации, изискващи лечение веднъж дневно, Ацилесол трябва да се приемат сутрин преди хранене; въпреки че е доказано, че нито времето по което се приема, нито приемът на храна оказват влияние върху действието му, този режим ще улесни съдействието на болния при лечението.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че таблетките не трябва да се дъвчат или раздробяват, а трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматичният отговор спрямо лечението с рабепразол натрий не изключва наличието на малигнен процес в стомаха или хранопровода, поради което възможността за наличие на злокачествено заболяване трябва да се изключи преди началото на лечение с рабепразол натрий.

Пациенти на продължително лечение (особено тези, които се лекуват повече от година) трябва да бъдат поставени под редовно наблюдение.

Не може да бъде изключен риск от реакции на кръстосана свръхчувствителност с други инхибитори на протонната помпа (ИПП) или субституирани бензимидазоли.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че таблетките не трябва да се дъвчат или разчупват, а трябва да се поглъщат цели.

Педиатрична популация

Ацилесол не се препоръчва за употреба при деца тъй като няма опит от употребата му в тази възрастова група.

Има съобщения от постмаркетингов опит за дискразии на кръвта (тромбоцитопения и неутропения). В повечето от случаите, при които не може да се установи друга етиология, събитията са били неусложнени и са отзвучали след прекратяване на приема на рабепразол.

В клинични проучвания, както и от постмаркетинговия период са наблюдавани отклонения в стойностите на чернодробните ензими. В повечето от случаите, при които не може да се установи друга етиология, събитията са били неусложнени и са отзвучали след прекратяване на приема на рабепразол.

Не са установени доказателства за значими проблеми, свързани с безопасността на лекарството при изследване на пациенти със слабо до умерено чернодробно увреждане в сравнение със съответните по възраст и пол контроли с нормална функция. Въпреки това, тъй като няма клинични данни за употребата на рабепразол натрий при лечение на пациенти с тежка чернодробна дисфункция, се препоръчва лекарят да прояви внимание при предписване на лекарството, когато се започва лечение с рабепразол натрий за първи път при такива пациенти.

Не се препоръчва едновременната употреба на атазанавир с рабепразол натрий (вж. точка 4.5).

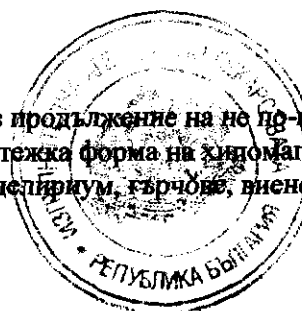
Възможно е лечението с ИПП, включително рабепразол натрий, да повиши риска от гастроинтестинални инфекции, напр. причинени от *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

Костни фрактури

ИПП, особено ако се използват във високи дози и за продължителен период от време (> 1 година), могат слабо да повишат риска от фрактури на бедрената кост, костите на китката и прешлените на гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличието на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че ИПП като цяло могат да повишат риска от фрактури с 10-40%. Част от това увеличение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с повишен риск от остеопороза трябва да бъдат наблюдавани и лекувани в съответствие с настоящите клинични ръководства и да приемат витамин D и калций в адекватни дози.

Хипомагнезиемия

При пациенти, лекувани с ИПП, като рабепразол натрий, в продължение на не по-малко от три месеца и в повечето случаи за една година е наблюдавана тежка форма на хипомагнезиемия. Симптомите на хипомагнезиемията, като умора, тетания, делириум, гърчове, виене на свят и



камерна аритмия могат да бъдат сериозни, като в началото могат да бъдат слабо изразени и да се пренебрегнат. При най-засегнатите пациенти, хипомагнезиемията отзвучава след заместителна терапия с магнезий и прекратяване на терапията с ИПП.

За пациенти, при които се очаква провеждане на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа едновременно с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинският персонал трябва да разгледа възможността за определяне стойностите на магнезий преди започване на лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Едновременна употреба на рабепразол с метотрексат

Литературата предполага, че едновременната употреба на ИПП с метотрексат (предимно във високи дози; вижте информацията за предписване на метотрексат) може да повиши серумните нива на метотрексат и/или неговия метаболити и да удължи времето на елиминиране, което е възможно да доведе до токсичност на метотрексат. При прилагане на високи дози метотрексат при някои пациенти може да се обмисли временно прекратяване на ИПП.

Въздействие върху абсорбцията на витамин В12

Рабепразол натрий, като всички блокиращи секрецията на стомашна киселина лекарства, може да намали резорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или рискови фактори за понижена абсорбция на витамин В12 на продължително лечение или ако се наблюдават съответните клинични симптоми.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

ИПП са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Ацилесол. SCLE, настъпил след предходно лечение с ИПП, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други ИПП.

Бъбречно увреждане

Наблюдаван е остър тубулоинтерстициален нефрит (TIN) при пациенти, приемащи рабепразол, и той може да се появи по всяко време в хода на лечението с рабепразол (вж. точка 4.8). Острият тубулоинтерстициален нефрит може да прогресира до бъбречна недостатъчност. Рабепразол трябва да бъде прекратен в случай на подозиран TIN и своевременно следва да се започне подходящо лечение.

Повлияване на лабораторните резултати

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Ацилесол трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с ИПП.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на стомашно-устойчива таблетка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Рабепразол силно и продължително инхибира стомашната киселинна секреция. Може да се появи взаимодействие със съединения, чиято абсорбция зависи от рН. Едновременното прилагане на рабепразол натрий с кетоконазол или итраконазол може значително да понижи



антимикотичните плазмени концентрации. Поради това, отделни пациенти може да се нуждаят от наблюдение, за да се определи дали е необходима корекция на дозата, при едновременен прием на кетоконазол или итраконазол с рабепразол натрий.

В клинични проучвания, при едновременно приложение на антиациди с рабепразол натрий, както и в специфично изследване за лекарствено взаимодействие, не са наблюдавани взаимодействия с течни лекарствени форми на антиацидни средства.

Едновременното приложение на 300 mg атазанавир/100 mg ритонавир с омепразол (40 mg веднъж дневно) или 400 mg атазанавир с ланзопразол (60 mg веднъж дневно) при здрави доброволци е довело до съществено намаляване на експозицията на атазанавир. Абсорбцията на атазанавир зависи от рН. Въпреки, че не са проучени, подобни резултати се очакват с други ИПП. Ето защо ИПП, включително рабепразол, не трябва да се прилагат едновременно с атазанавир (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Доклади за случаи, публикувани популационни фармакокинетични проучвания и ретроспективни анализи предполагат, че едновременното приложение на ИПП и метотрексат (предимно във високи дози; вижте продуктова информация на метотрексат) може да повиши серумните нива на метотрексат и/или неговия метаболит хидроксиметотрексат и да удължи времето на елиминиране. Въпреки това, не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия на метотрексат с ИПП.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за безопасността на рабепразол при бременни жени. При проучвания за репродуктивна способност, проведени върху плъхове и зайци, не са наблюдавани доказателства за нарушаване на фертилитета или увреждане на фетуса, дължащо се на рабепразол натрий, въпреки че се наблюдава слабо фето-плацентарно преминаване при плъхове. Ацилесол е противопоказан за употреба по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали рабепразол натрий се екскретира в кърмата при хора. Не са провеждани изследвания при кърмещи жени. Рабепразол натрий се екскретира обаче в кърмата на плъхове, поради което Ацилесол не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства и профила на нежеланите лекарствени реакции, малко вероятно е рабепразол натрий да наруши способността за шофиране или работа с машини. В случай, че се намали вниманието поради сънливост се препоръчва да се избягва шофиране и работа със сложни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на контролирани клинични изпитвания с рабепразол са главоболие, диария, болки в корема, астения, флатуленция, обрив и сухота в устата. Повечето проявили се по време на клиничните проучвания нежелани лекарствени реакции са леки до умерени по тежест и преходни по вид.



Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани събития са съобщени от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Честотите са определени като: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни)

Системо- органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция				
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Левкоцитоза		
Нарушения на имунната система			Свърхчувствител- ност ^{1,2}		
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия		Хипонатрие- мия Хипомагне- зиemia ⁴
Психични нарушения	Безсъние	Нервност	Депресия		Обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване	Сънливост			
Нарушения на очите			Зрителни нарушения		
Съдови нарушения					Периферен оток
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица фарингит Ринит	Бронхит Синузит			
Стомашно- чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене Болки в корема Запек Флатуленция Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачестве- ни)	Диспепсия Сухота в устата Оригване	Гастрит Стоматит Вкусови смущения		Микроскоп- ски колит
Хепатобилиарни смущения			Хепатит Жълтеница Чернодробна енцефалопатия ³		



Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Зачервяване ²	Сърбеж Изпотяване Булозни реакции ²	Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза (TEN), Синдром на Стивънс-Джонсън (SJS)	Субакутен кожен лупус еритематодес ⁴
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителна тъкан	Неспецифична болка Болка в гърба	Миалгия Крампи на краката Артралгия Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб ⁴			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инфекция на пикочните пътища	Тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)		
Нарушения на репродуктивната система и гърдата					Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Грипоподобно заболяване	Болка в гърдите Втрисане Пирексия			
Изследвания		Увеличени чернодробни ензими ³	Увеличаване на телесното тегло		

¹ Включително подуване на лицето, хипотония и диспнея

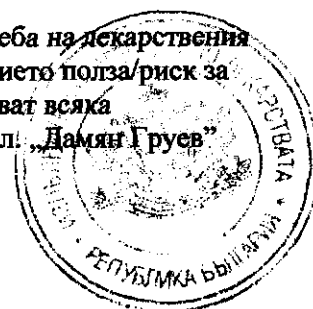
² Еритема, булозни реакции и реакции на свръхчувствителност, които обикновено преминават след преустановяване на лечението.

³ Редки съобщения за чернодробна енцефалопатия са получени при пациенти с подлежаща цирроза. При лечение на пациенти с тежка чернодробна дисфункция лекарят трябва да прояви внимание при предписване на лекарството, когато за първи път се започва лечение с рабепразол натрий при тези пациенти (вж. точка 4.4).

⁴ Вижте „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Досега няма опит с преднамерено или случайно предозиране. Максималната установена експозиция не надвишава 60 mg два пъти дневно или 160 mg веднъж дневно. Ефектите обикновено са минимални, характерни за известния профил на нежелани събития и са обратими без необходимост от по-нататъшна медицинска намеса. Не е известен специфичен антидот. Рабепразол натрий се свързва до голяма степен с протеините и поради това не се диализира лесно. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се приложат общо поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Храносмилателен тракт и метаболизъм, Лекарство за лечение на пептична язва и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитори на протонната помпа.
АТС код: A02B C04

Механизъм на действие

Рабепразол натрий принадлежи към групата на антисекреторните съединения, субституираните бензимидазоли, които не показват антихолинергични или H_2 хистамин антагонистични свойства, а потискат стомашната киселинна секреция чрез специфично инхибиране на ензима H^+/K^+ -ATPase (киселинна или протонна помпа). Този ефект е дозо-зависим и води до инхибирането както на базалната, така и на стимулираната стомашна киселинна секреция, независимо от стимула. Изследвания при животни показват, че след въвеждането му рабепразол натрий бързо изчезва от плазмата и стомашната лигавица. Като слаба основа рабепразол се абсорбира бързо след всички приложени дози и се натрупва в киселата среда на париеталните клетки. Рабепразол се превръща в активна сулфонамидна форма чрез протонизация и частично взаимодейства с наличните цистеини на протонната помпа.

Клинична ефикасност и безопасност

Антисекреторна активност

След перорално прилагане на рабепразол натрий в доза от 20 mg началото на антисекреторния ефект се появява до един час, като максималният ефект се наблюдава след два до четири часа. Инхибирането на базалната и стимулираната от храна киселинна секреция 23 часа след първата доза рабепразол натрий е съответно 69 % и 82 %, като продължителността на инхибиране трае до 48 часа. Ефектът на инхибиране на рабепразол натрий върху киселинната секреция слабо се повишава при многократно прилагане веднъж дневно, като равновесно състояние на инхибиция се достига след три дни. Когато приложението на лекарството се преустанови, секреторната активност се нормализира за 2 до 3 дни.

Понижената по някакви причини стомашна киселинност, включително поради ИПП, като рабепразол повишава количеството на бактериите, нормално присъстващи в стомашно-чревния тракт. Възможно е лечението с ИПП да повиши риска от гастроинтестинални инфекции, напр. причинени от *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Ефекти върху серумния гастрин

По време на клинични изпитвания пациентите са били лекувани веднъж дневно с 10 или 20 mg рабепразол натрий в продължение на 43 месеца. Серумните нива на гастрин се повишават през първите 2 до 8 седмици, което отразява инхибиторните ефекти върху киселинната секреция и



остават стабилни докато продължава лечението. Стойностите на гастрин се връщат към нивата си преди лечението обикновено до 1 – 2 седмици след преустановяване на терапията.

При биопсични образци от антрум на стомах и фундуса на повече от 500 пациента, приемащи рабепразол или сравнима терапия в продължение до 8 седмици, не са били установени промени в хистологията на ентерохромафиноподобните (ECL) клетки, степента на гастрита, честотата на атрофичен гастрит, чревната метаплазия или разпространението на *H. pylori* инфекция. При повече от 250 пациента, проследявани в продължение на 36 месеца на непрекъснато лечение, не е наблюдавана значима промяна в първоначално представените находки.

Други ефекти

Досега не са били открити системни ефекти на рабепразол натрий върху ЦНС, сърдечно-съдовата и дихателната системи. Рабепразол натрий, прилаган в перорални дози от 20 mg в продължение на 2 седмици, не е оказал ефект върху тироидната функция, метаболизма на въглехидратите или върху циркулиращите нива на паратироидния хормон, кортизола, естрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фоликулостимулиращия хормон, (FSH), лутеинизиращия хормон (LH), ренина, алдостерона или соматотропния хормон.

Изследвания при здрави доброволци показват, че няма клинично значими взаимодействия между рабепразол натрий и амоксицилин. Рабепразол няма неблагоприятно влияние върху плазмените концентрации на амоксицилин или кларитромицин, когато се прилага едновременно с тях с цел ерадикация на *H. pylori* инфекция в горната част на гастроинтестиналния тракт.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастринът в серума се повишава в отговор на понижена киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с рабепразол натрий в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с рабепразол натрий във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на синдром на Zollinger-Ellison, язва на дванадесетопръстника и стомашна язва (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ацилесол е ентросолвентна (стомашно-устойчива) таблетна форма на рабепразол натрий. Тази лекарствена форма е необходима, тъй като рабепразол натрий е киселинно неустойчив. Поради това абсорбцията на рабепразол започва едва след като таблетката напусне стомаха. Абсорбцията е бърза, като максимални плазмени концентрации на рабепразол натрий се достигат приблизително 3,5 часа след прилагане на доза от 20 mg. Максималните плазмени



концентрации ($C_{\max}$) на рабепразол и AUC са линейни при дозови граници от 10 mg до 40 mg. Абсолютната бионаличност при перорална доза от 20 mg (в сравнение с интравенозно приложение) е около 52%, което се дължи до голяма степен на пресистемния метаболизъм. Освен това, бионаличността изглежда не се увеличава при повторно приложение. При здрави доброволци плазменият полуживот е приблизително един час (вариращо от 0,7 до 1,5 часа), а общият телесен клирънс се оценява на 283 ± 98 ml/min. Няма клинично взаимодействие с храна. Нито храната, нито времето на прилагане през деня повлияват абсорбцията на рабепразол натрий.

Разпределение

Рабепразол се свързва с плазмените протеини при човека в около 97%.

Биотрансформация

Рабепразол натрий, както и други представители на групата на ИПП, се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP450) лекарство метаболизираща чернодробна система. Изследвания *in vitro* на човешки чернодробни микрозоми показват, че рабепразол натрий се метаболизира от изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). При тези изследвания, в очакваните плазмени концентрации, рабепразол нито индуцира, нито инхибира CYP3A4; и въпреки че изследванията *in vitro* не винаги предсказват състоянието *in vivo*, тези заключения посочват, че не се очакват взаимодействия между рабепразол и циклоспорин. При хората тιοетер (M1) и карбоксилна киселина (M6) са основни плазмени метаболити със сулфон (M2), докато дезметил-тιοетер (M4) и конюгатът на меркаптуровата киселина (M5) са второстепенни метаболити и се откриват в по-ниски нива. Само дезметиловият метаболит (M3) притежава слаба антисекреторна активност, но не е представен в плазмата.

Елиминиране

При еднократна перорална доза от 20 mg рабепразол натрий, маркиран с ^{14}C , с урината не е бил екскретиран непроменен лекарствен продукт. Приблизително 90% от дозата се елиминира с урината главно като два метаболита: конюгат на меркаптуровата киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плюс два непознати метаболита. Остатъкът от дозата се открива във фекалиите.

Пол

Съобразно телесното тегло и ръста, няма съществени разлики във фармакокинетичните параметри в зависимост от пола след еднократен прием на 20 mg рабепразол.

Бъбречно увреждане

При пациенти със стабилна и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи поддържаща хемодиализа (креатининов клирънс ≤ 5 ml/min/1,73 m²), разпределението на рабепразол е много сходно с това при здрави доброволци. AUC и $C_{\max}$ при тези пациенти са с около 35 % по-ниски от съответните им стойности при здрави доброволци. Средното време на полуживот на рабепразол е 0,82 часа при здрави доброволци, 0,95 часа при пациенти по време на хемодиализа и 3,6 часа след диализа. Клирънсът на лекарството при пациенти с бъбречно заболяване, изискващи поддържаща хемодиализа, е приблизително два пъти по-висок отколкото при здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

След еднократен прием на 20 mg рабепразол при пациенти с хронично леко до средно чернодробно увреждане AUC се удвоява и има 2 – 3 кратно повишаване на времето на полуживот на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. Обаче, след прием на доза от 20 mg дневно за 7 дни AUC се повишава едва до 1,5-кратно, а $C_{\max}$ едва до 1,2-кратно. Времето

на полуживот на рабепразол при пациенти с чернодробно увреждане е 12,3 часа в сравнение с 2,1 часа при здрави доброволци. Фармакодинамичният отговор (контрол на стомашното рН) и при двете групи е клинично сравним.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст елиминирането на рабепразол в известна степен е намалено. След 7-дневен прием на 20 mg рабепразол натрий, AUC приблизително се удвоява, C_{max} се увеличава с 60%, а $t_{1/2}$ се удължава с приблизително 30% в сравнение с млади здрави доброволци. Няма доказателства за кумулиране на рабепразол.

Полиморфизъм на CYP2C19

След ежедневен прием на доза от 20 mg рабепразол за 7 дни, CYP2C19 бавните метаболитизатори имат параметри AUC и $t_{1/2}$ приблизително 1,9 и 1,6 пъти по-високи спрямо съответните параметри при екстензивните метаболитизатори, докато C_{max} се повишава едва до 40%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Проучванията за мутагенност дават неясни резултати. Тестове за лимфом при мишки са позитивни, но *in vivo* микронуклеарни тестове, както и *in vivo* и *in vitro* ДНК тестове са негативни. Резултатите от проучванията за канцерогенност не представляват особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Повидон
Нискосубституирана хидроксипропилцелулоза
Лек магнезиев оксид
Манитол (E421)
Магнезиев стеарат

Вътрешна обвивка:

Етилцелулоза
Лек магнезиев оксид

Стомашно-устойчива обвивка:

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат
Полисорбат 80
Натриев лаурилсулфат
Пропиленгликол
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистерна опаковка: Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Опаковка за таблетки: Да се съхранява под 25°C. Опаковката да се държи плътно затворена, за да се предпазва от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al-OPA-PVC/Al).

Опаковка за таблетки (HDPE) с пластмасова капачка (LDPE) и сушител.

Опаковка за таблетки (HDPE) с пластмасова капачка (PP) на винт и вграден сушител.

Видове опаковки:

Блистерни опаковки: 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 и 120 таблетки.

Опаковка за таблетки: 30, 100 и 250 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100706

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.11.2010 г.

Дата на последно подновяване: 21.05.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

31.08.2022

