

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Рамеп 10 mg гастрорезистентни таблети
Рамеп 20 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Рамеп 10 mg гастрорезистентни таблети
Една гастрорезистентна таблета содржи 10 mg рабепразол натриум.

Рамеп 20 mg гастрорезистентни таблети
Една гастрорезистентна таблета содржи 20 mg рабепразол натриум.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета.

Рамеп 10 mg гастрорезистентни таблети
Розева, округла, биконвексна, обложена гастрорезистентна таблета.

Рамеп 20 mg гастрорезистентни таблети
Жолта, округла, биконвексна, обложена гастрорезистентна таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Рамеп гастрорезистентните таблети се индицирани за:

- третман на активен дуоденален улкус;
- третман на активен бенигнен желудочен улкус;
- третман на симптоматска ерозивна или улцеративна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ);
- терапија на долготрајно одржување на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ одржување);
- симптоматски третман на умерено до многу тешка гастро-езофагеална рефлуксна болест (симптоматска ГЕРБ);
- третман на Zollinger-Ellison-ов синдром;
- ерадикација на *Helicobacter pylori* со комбинација со соодветен антибактериски терапевтски режим кај пациенти со пептична улкусна болест (видете дел 4.2).



4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни/постари пациенти

Активен дуоденален улкус и активен бенигнен желудочен улкус: Препорачаната перорална доза во двата случаи, и за активен дуоденален улкус и за активен бенигнен гастричен улкус е 20 mg земена еднаш на ден, наутро.

Кај повеќето од пациентите со активен дуоденален улкус до заздравување доаѓа во тек на четири недели. Меѓутоа, кај некои пациенти може да бидат потребни додатни четири недели терапија за да се постигне заздравување. Кај повеќето од пациентите со активен бенигнен гастричен улкус до заздравување доаѓа во тек на шест недели. Меѓутоа, кај некои пациенти можат да бидат потребни дополнителни шест недели терапија за да се постигне заздравување.

Ерозивна или улцеративна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ): Препорачаната перорална доза за оваа состојба е 20 mg земена еднаш на ден во тек на четири до осум недели.

Долготрает третман на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ терапија на одржување): За долготраен третман, дозата на одржување на Рамеп изнесува 20 mg или 10 mg еднаш на ден, во зависност од одговорот на пациентот.

Симптоматски третман на умерено до многу тешка гастро-езофагеална рефлуксна болест (симптоматска ГЕРБ): 10 mg еднаш на ден кај пациенти без езофагитис. Ако не се постигне контрола на симптомите на болеста во тек на четири недели, пациентот треба додатно да се испита. Откако симптомите ќе се повлечат, последователната контрола на симптомите може да се постигне со примена на лекот со режим на дозирање по потреба, земајќи 10 mg еднаш на ден кога е потребно.

Zollinger-Ellison-ов синдром: Препорачаната почетна доза за возрасни е 60 mg еднаш на ден. Дозата може да се титрира нагоре до 120 mg/ден врз основа на индивидуалните потреби на пациентот. Може да се дадат еднократно дневни дози до 100 mg/ден. Дозата од 120 mg може ќе треба да се даде во поделени дози, 60 mg два пати на ден. Со третманот треба да се продолжи онолку долго колку што е клинички индицирано.

Ерадикација на H. pylori: Пациентите со H. pylori инфекција треба да се третираат со ерадикациона терапија. Се препорачуваат следните комбинации во тек на 7 дена:

Рамеп 20 mg два пати на ден + кларитромицин 500 mg два пати на ден и амоксицилин 1 g два пати на ден.

Ренални и хепатални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со ренални или хепатални оштетувања. Видете го делот 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на Рамеп во третманот на пациенти со тешки хепатални оштетувања.



Педијатриска популација

Рамеп не се препорачува за употреба кај деца, бидејќи нема искуства од неговата употреба кај оваа група на пациенти.

Начин на употреба

За индикациите каде што е потребно дозирање од еднаш на ден, Рамеп таблетите треба да се земаат наутро, пред јадење; иако е покажано дека ниту времето од денот во кое се зема лекот ниту земањето на храна не влијаат на активноста на рабепразол натриум, овој режим ќе го олесни третманот.

Пациентите треба да се предупредат дека Рамеп таблетите не треба да ги џвакаат или кршат, туку треба да ги проголтаат цели.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Рамеп е контраиндициран кај пациенти со позната хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој од ексципиентите, наведени во делот 6.1.

Рамеп е контраиндициран во текот на бременоста и периодот на доење.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Симптоматскиот одговор на терапијата со рабепразол натриум не исклучува присуство на желудочен или езофагеален малигнитет, поради тоа треба да се исклучи можноста од малигнитет пред започнувањето на терапијата со Рамеп.

Пациентите на долготраен третман (посебно оние подложени на третман подолг од 1 година) треба редовно да се следат.

Ризикот од вкрстени хиперсензитивни реакции со други инхибитори на протонската пумпа или супституирани бензимидазоли не може да се исклучи. Пациентите треба да се предупредат дека Рамеп таблетите не треба да ги џвакаат или кршат, туку дека треба да ги проголтаат цели.

Постојат постмаркетиншки пријави за крвни дискразии (тромбоцитопенија и неутропенија). Во поголемиот број од случаите каде што алтернативна етиологија не можела да биде идентификувана, настаните биле некомплицирани и се повлекувале по прекинување на употребата на рабепразол.

Регистрирани се хепатални ензимски абнормалности во клиничките студии, а исто така се пријавени и постмаркетиншки. Во најголем број од случаите каде што не можела да биде идентификувана алтернативна етиологија, настаните биле некомплицирани и се повлекувале по прекинувањето на употребата на рабепразол.

Не се пронајдени податоци за значајни безбедносни проблеми поврзани со лекот во студија спроведена кај пациенти со благи до умерени хепатални оштетувања во однос на контролната група на иста возраст и пол. Меѓутоа, бидејќи нема клинички податоци за употреба на рабепразол во третман на пациенти со тешка хепатална дисфункција, лекарите треба да бидат особено претпазливи при првото започнување на третманот со Рамеп кај овие

пациенти.

Истовремената администрација на атазанавир со Рамеп не се препорачува (видете дел 4.5).

Третманот со инхибитори на протонска пумпа, вклучувајќи го и Рамеп, може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални инфекции како што се *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile* (видете дел 5.1).

Инхибиторите на протонската пумпа, особено ако се употребуваат во високи дози и подолго време (> 1 година), може умерено да го зголемат ризикот за фрактури на колкот, глуждот и 'рбетот, предоминантно кај постарите лица или во присуство на други познати ризик фактори. Опсервационите студии покажуваат дека инхибиторите на протонската пумпа може да го зголемат вкупниот ризик за фрактура за 10 до 40%. Понекогаш, ова зголемување може да се должи и на други ризик фактори. Кај пациентите кај кои постои ризик за остеопороза, потребна е соодветна грижа во согласност со актуелните клинички водичи и потребен е соодветен внес на витамин D и калциум.

Хипомагнеземија

Кај пациентите третирани со инхибитори на протонската пумпа (ИПП) како што е рабепразол најмалку 3 месеци и во најголем број случаи во период од една година, се забележани случаи на тешка хипомагнеземија. Може да се појават сериозни манифестации на хипомагнеземија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, зашеметеност и вентрикуларна аритмија, но тие може да започнат постепено и да се превидат. Кај поголемиот дел од афектираните пациенти, дошло до подобрување на хипомагнеземијата по замена на магнезиумот и прекин на терапијата со ИПП.

Кај пациентите кои се очекува да бидат на долготрајна терапија или оние кои земаат ИПП со лекови кои може да предизвикаат хипомагнеземија (како диуретици), пред започнување на терапијата со ИПП и периодично за време на терапијата, здравствените професионалци треба да го одредуваат нивото на магнезиум.

Истовремена употреба на рабепразол со метотрексат

Податоците од литература сугерираат дека истовремената употреба на ИПП со метотрексат (примарно во високи дози, видете ги информациите за употреба на лекот метотрексат) може да го зголеми и да го пролонгира серумското ниво на метотрексат и/или неговите метаболити, што може да резултира со токсичност на метотрексат. При администрација на високи дози на метотрексат, треба да се има предвид привремено прекинување на ИПП кај некои пациенти.

Влијание на апсорпцијата на витамин B12

Рабепразол натриум, како и сите блокатори на секреција на киселина, може да ја намали апсорпцијата на витамин B12 (цијанокобаламин) поради хипо- или а- хлорхидрија. Ова треба да се земе предвид кај пациентите со намалени телесни резерви или ризик фактори за намалена апсорпција на витамин B12 при долготрајна терапија или ако се јават сигнификантни клинички симптоми.



Субакутен кутан лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонска пумпа се асоцирани со многу ретки случаи на SCLE. Ако дојде до појава на лезии, особено на површините на кожата експонирани на сонце и ако се пропратени со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош, а здравствениот работник треба да има предвид прекинување на употребата на Рамеп. SCLE после претходен третман со инхибитор на протонска пумпа може да го зголеми ризикот од SCLE со други инхибитори на протонска пумпа.

Интерференција со лабораториски тестови

Зголемено ниво на хромогранин А (CgA) може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори. За избегнување на оваа интерференција, третманот со Рамеп треба привремено да се прекине најмалку 5 дена пред одредувањето на CgA (видете дел 5.1). Ако нивоата на CgA и гастрин не се вратат во референтниот ранг по иницијалното мерење, мерењата треба да се повторат 14 дена по прекинувањето на третманот со инхибитор на протонска пумпа.

Педијатриска популација

Рамеп не се препорачува за употреба кај деца, бидејќи нема искуство од неговата употреба кај оваа група на пациенти.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Рабепразол натриум предизвикува силна и долготрајна инхибиција на секрецијата на желудочна киселина. Може да дојде до интеракција со соединенијата чија што апсорпција е рН зависна. Истовремената администрација на рабепразол натриум со кетоконазол или итраконазол може да резултира со значително намалување на антифунгалните плазматски нивоа. Поради тоа, поедини пациенти може да имаат потреба од мониторинг со цел да се одреди дали е потребно прилагодување на дозата кога кетоконазол или итраконазол се земаат истовремено со Рамеп.

Во клиничките студии, истовремено биле користени антациди и рабепразол натриум; во специфична интеракциона студија не се регистрирани интеракции со течни антациди.

Истовремената администрација на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg со омепразол (40 mg еднаш на ден) или атазанавир 400 mg со лансопризол (60 mg еднаш на ден) кај здрави доброволци резултирала со значително намалување на експозицијата на атазанавир. Апсорпцијата на атазанавир е рН зависна. Иако не се спроведени испитувања, слични резултати се очекуваат и со другите инхибитори на протонска пумпа. Поради тоа, инхибиторите на протонска пумпа, вклучувајќи го и рабепразол, не треба истовремено да се администрираат со атазанавир (видете дел 4.4).

Метотрексат

Прикази на случаи, објавени популациони фармакокинетски студии и ретроспективни анализи сугерираат дека истовремената администрација на ИПП и метотрексат (примарно во висока доза, видете ги информациите за употреба на лекот метотрексат) може да го зголеми и пролонгираат серумското ниво на метотрексат и/или неговиот метаболит хидроксиметотрексат. Меѓутоа, не се спроведени формални интеракциони

студии на метотрексат со други ИПП.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема податоци за безбедноста на рабепразол кај хуманата бременост.

Репродукционите студии спроведени кај стаорци и зајаци не укажуваат на нарушување на фертилитетот или на штетни ефекти по фетусот предизвикани од рабепразол натриум, иако е регистриран мал фето-плацентарен трансфер кај стаорци. Рабеп е контраиндициран во текот на бременоста.

Доење

Не е познато дали рабепразол натриум се излучува во хуманото мајчино млеко. Не се спроведени студии кај жени кои дојат. Рабепразол натриум се екскретира во млечните секрети кај стаорци. Поради тоа Рабеп не смее да се употребува во периодот на доење.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Врз основа на фармакодинамските карактеристики и профилот на несакани дејства, не е веројатно Рабеп да предизвика нарушувања на способноста за возење или пак да ја наруши способноста за ракување со машини. Меѓутоа, ако внимателноста е нарушена поради сомноленција, препорачливо е да се избегнува управување со моторно возило и ракување со сложени машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчесто пријавувани несакани реакции во текот на контролираните клинички студии со рабепразол биле главоболка, дијареа, стомачна болка, астенија, флатуленција, исип и сува уста. Најголемиот дел од овие несакани реакции регистрирани во текот на клиничките студии биле благи или умерени по својата тежина и транзитори по својата природа.

Пријавени се следните несакани настани во текот на клиничките студии и по ставањето на лекот во промет.

Фреквенциите на појавување се дефинирани на следниот начин: често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), многу ретко ($< 1/10.000$), непозната честота (не може да се утврди од достапните податоци).

Систем орган класа	Често	Помалку често	Ретко	Многу ретко	Непозната честота
Инфекции и инфестаци	Инфекција				
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Неутропенија Леукопенија Тромбоцитопенија Леукоцитоза		
Нарушувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност ^{1,2}		
Метаболни и нутритивни			Анорексија		Хипонатремија Хипомагнезимија



нарушувања					(видете дел 4.4)
Психијатриски нарушувања	Инсомнија	Нервоза	Депресија		Конфузија
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка Замаеност	Сомноленција			
Нарушувања на окото			Визуелни нарушувања		
Васкуларни нарушувања					Периферен едем
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица Фарингитис Ринитис	Бронхитис Синуситис			
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа Повраќање Мачнина Абдоминална болка Опстипација Флатуленција Полипи на жлездите на фундусот (бенигни)	Диспепсија Сува уста Подждригнување	Гастритис Стоматитис Нарушен вкус		Микроскопски колитис
Хепатобилијарни нарушувања			Хепатитис Жолтица Хепатална енцефалопатија ³		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип Еритем ²	Пруритус Потење Булозни реакции ²	Мултиформен еритем Токсична епидермална некролиза (TEN) Stevens-Johnson-ов синдром (SJS)	Субакутен кутан лупус еритематозус (видете дел 4.4) ⁴
Мускулоскелетни, сврзно-ткивни и коскени нарушувања	Не-специфична болка Болка во грбот	Миалгија Болки во ногата Артралгија Фрактури на колкот, рачниот зглоб или 'рбетот (видете дел 4.4)			
Ренални и уринарни нарушувања		Инфекции на уринарниот тракт	Интерстицијален нефритис		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката					Гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на примена	Астенија Болест слична на грип	Градна болка Морници Пирексија			
Испитувања		Зголемени хепатални ензими ³	Зголемена телесна тежина		



¹ Вклучувајќи оток на лицето, хипотензија и диспнеја.

² Еритем, булозни реакции и хиперсензитивни реакции кои се повлекувале најчесто по прекин на терапијата.

³ Ретки пријави на хепатална енцефалопатија се пријавени кај пациенти со постоечка цироза. При третманот на пациенти со тешка хепатална дисфункција, лекарот треба да биде особено претпазлив кога третманот со Рабеп се започнува за прв пат кај овие пациенти (видете дел 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да придонесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Досегашните искуства со намерно или ненамерно предозирање се ограничени. Максималната утврдена експозиција не била повисока од 60 mg два пати на ден, или 160 mg еднаш на ден. Ефектите обично се минимални, репрезентативни за познатиот профил за несакани дејства на лекот и реверзибилни без да има потреба од додатни медицински интервенции. Специфичен антидот не постои. Рабепразол натриум во голем обем се врзува за протеините поради што е недијализибилен. Како и во сите случаи на предозирање, третманот треба да биде симптоматски и треба да се применат општите помошни мерки.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Дигестивен тракт и метаболизам, лекови за пептичен улкус и гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитори на протонска пумпа

АТС код: A02BC04

Механизам на дејство

Рабепразол натриум припаѓа на класата на антисекреторни соединенија, супституирани бензимидазоли, кои не поседуваат антихолинергични или H₂ хистамин антагонистички карактеристики, но ја супримираат секрецијата на желудочна киселина преку специфична инхибиција на H⁺/K⁺-АТФ-аза ензимот (киселинска или протонска пумпа). Ефектот е дозно-зависен и доведува до инхибиција и на базалната и на стимулираната секреција на киселина независно од стимулите. Анималните студии покажуваат дека по администрацијата, рабепразол натриум брзо се губи и од плазмата и од гастричната мукоза. Како слаба база, рабепразол брзо се апсорбира по администрација на сите дози и се концентрира во киселинското окружување



во париеталните клетки. Рабепразол се конвертира до активна сулфенамидна форма преку протонација и последователно реагира со достапните цистеини од протонската пумпа.

Антисекретерна активност

По орална администрација на рабепразол натриум во доза од 20 mg, почетокот на антисекретерната активност се манифестира во тек на еден час, а максималниот ефект се јавува во тек на два до четири часа. Инхибицијата на базалната и стимулираната со храна секреција на киселина 23 часа по првата доза на рабепразол натриум изнесува 69%, односно 82% соодветно, а времетраењето на инхибицијата трае до 48 часа. Инхибиторниот ефект на рабепразол натриум на секрецијата на киселина лесно се зголемува со повторено дозирање од еднаш на ден, а инхибиција во динамична рамнотежа се постигнува после три дена. Кога ќе се прекине употребата на лекот, секреторната активност се нормализира во тек на 2 до 3 дена.

Намалената киселост на желудочниот сок од било која причина, вклучувајќи и употреба на инхибитори на протонска пумпа каков што е и рабепразол, го зголемува бројот на бактерии кои се нормално присутни во гастроинтестиналниот тракт. Третманот со инхибитори на протонска пумпа може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални инфекции како што се инфекции со *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Ефекти на серумскиот гастрин

Во клиничките студии, пациентите биле третирани еднаш на ден со 10 или 20 mg рабепразол натриум, во времетраење до 43 месеци. Серумското ниво на гастрин се зголемило во текот на првите 2 до 8 недели како резултат на инхибиторните ефекти на секрецијата на киселина, но останало стабилно со продолжување на третманот. Вредностите на гастрин се враќале во границите пред третманот, обично во рамките на 1 до 2 недели по прекинувањето на терапијата.

Примероците од хумана гастрична биопсија од антрумот и од фундусот од 500 пациенти кои примале рабепразол или компаратор во тек на 8 недели не откриле промени во ECL клеточната хистологија, степенот на гастритис, инциденцата на атрофичен гастритис, интестинална метаплазија или нарушувања во однос на инфекција со *H. pylori*. Кај повеќе од 250 пациенти кај кои континуираната терапија продолжила за 36 недели, не се најдени значајни промени во однос на базалните наоди.

Други ефекти

Системски ефекти на рабепразол натриум на CNS, кардиоваскуларниот и респираторниот систем до сега не се регистрирани. Рабепразол натриум, даден во орални дози од 20 mg во тек на 2 недели, немал ефект на тиреоидната функција, метаболизмот на јаглехидрати или на циркулирачкото ниво на паратиреоидниот хормон, кортизол, естроген, тестостерон, пролактин, холецистокинин, секретин, глукагон, фоликуларно стимулаторниот хормон (FSH), лутеинизирачкиот хормон (LH), ренин, алдостерон или соматотропен хормон.

Студиите спроведени кај здрави лица покажале дека рабепразол натриум нема клинички значајни интеракции со амоксицилин. Рабепразол не влијаел



негативно на плазматските концентрации на амоксицилин и кларитромицин кога се администрирал заедно со нив со цел ерадикација на *H. pylori* инфекции на горните партии од гастроинтестиналниот тракт.

Во текот на третманот со антисекреторни лекови, се зголемува серумскиот гастрин како одговор на намалената секреција на киселина. Исто така, вредностите на CgA се зголемуваат поради намалениот гастричен ацидитет. Зголеменото ниво на CgA може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори.

Достапните објавени податоци сугерираат дека инхибиторите на протонска пумпа треба да се прекинат помеѓу 5 дена и 2 недели пред одредувањето на вредностите на CgA. Ова е со цел да се овозможи зголеменото ниво на CgA по третманот со инхибитор на протонска пумпа да се врати во рангот на референтните вредности.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Рамеп е ентерично-обложена (гастрорезистентна) таблетарна формулација на рабепразол натриум. Ваквата формулација е неопходна, бидејќи рабепразол е киселински лабилен.

Поради тоа, апсорпцијата на рабепразол започнува само откако таблетата ќе го напушти желудникот. Апсорпцијата е брза, при што максималното плазматско ниво се постигнува приближно по 3,5 часа од администрацијата на доза од 20 mg. Максималните плазматски концентрации (C_{max}) на рабепразол и AUC се линеарни во дозажен ранг од 10 mg до 40 mg. Апсолутната биорасположивост на оралната доза од 20 mg (во споредба со интравенската администрација) изнесува околу 52% поради тоа што голем дел од лекот подлежи на пресистемски метаболизам. Додатно, биорасположивоста не се зголемува со повторувана администрација. Кај здрави лица, плазматскиот полуживот изнесува приближно еден час (во ранг од 0,7 до 1,5 часа), и вкупниот телесен клиренс изнесува 283 ± 98 ml/min. Нема клинички релевантни интеракции со храната. Ниту храната ниту времето од денот во кое се зема лекот не влијаат на апсорпцијата на рабепразол натриум.

Дистрибуција

Рабепразол приближно во 97% се врзува за плазматските протеини.

Метаболизам и елиминација

Рабепразол натриум, како и другите припадници на класата на инхибитори на протонска пумпа, се метаболизира преку цитохром P450 (CYP450) хепаталниот систем за метаболизам на лекови. *In vitro* студиите со хумани хепатални микрозоми сугерираат дека рабепразол натриум се метаболизира преку изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). Во овие студии, во очекуваните хумани плазматски концентрации, рабепразол ниту го индуцирал ниту го инхибирал CYP3A4; иако *in vitro* студиите не мора секогаш да бидат предиктивни за *in vivo* статусот, овие наоди сугерираат дека не се очекуваат интеракции помеѓу рабепразол и циклоспорин. Кај луѓе тироетерот (M1) и карбоксилната киселина (M6) се главни плазматски метаболити со сулфон (M2), десметил тироетер (M4) и коњугатите на меркаптурната киселина (M5) минорни метаболити, регистрирани во пониско ниво. Само десметил метаболитот (M3) поседува мала антисекреторна активност, но не е присутен

во плазмата.

После еднократна 20 mg ^{14}C маркирана орална доза на рабепразол натриум, не е регистрирана екскреција на непроменет лек во урината.

Приближно 90% од дозата била елиминирана преку урината главно во форма на двата метаболити: коњугат на меркаптурна киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плус два непознати метаболити. Преостанатата доза била елиминирана преку фецесот.

Пол

Прилагодено на телесната маса и висина, нема сигнификантни полови разлики во фармакокинетските параметри по еднократна администрација на рабепразол во доза од 20 mg.

Ренална дисфункција

Кај пациенти со стабилна, терминална ренална инсуфициенција, кај кои била потребна хемодијализа (клиренс на креатинин $\leq 5\text{ml/min/1,73m}^2$), диспозицијата на рабепразол била многу слична како и кај здравите доброволци. Вредностите за AUC и C_{max} кај овие пациенти биле околу 35% пониски од соодветните параметри кај здрави доброволци. Просечниот полуживот на рабепразол изнесувал 0,82 часа кај здравите доброволци, 0,95 часа кај пациентите во текот на хемодијализа и 3,6 часа после дијализа. Клиренсот на лекот кај пациенти со ренално заболување за кое била потребна хемодијализа изнесувал приближно два пати од оној кај здравите доброволци.

Хепатална дисфункција

После еднократна доза од 20 mg на рабепразол кај пациенти со хронично благо до умерено хепатално оштетување, вредностите за AUC биле двојно повисоки, а полуживотот на рабепразол бил за 2-3 пати зголемен во споредба со здравите доброволци. Меѓутоа, по администрација на дози од 20 mg на ден во тек на 7 дена, вредностите за AUC се зголемиле само за 1,5 пати, а на C_{max} само за 1,2-пати. Полуживотот на рабепразол кај пациенти со хепатални оштетувања изнесувал 12,3 часа во споредба со 2,1 часа кај здравите доброволци. Фармакодинамскиот одговор (желудочна pH контрола) во двете групи бил клинички компарабилен.

Постари лица

Елиминацијата на рабепразол била нешто намалена кај постарите лица. По седум дневна апликација на дневна доза од 20 mg на рабепразол натриум, вредностите за AUC биле приближно двојно зголемени, на C_{max} биле зголемени за приближно 60%, а $t_{1/2}$ бил зголемен за приближно 30% во споредба со помладите здрави доброволци. Меѓутоа, не е регистрирана акумулација на рабепразол.

CYP2C19 полиорфизам

После дневна доза од 20 mg на рабепразол во тек на 7 дена, CYP2C19 спорите метаболити имале вредности за AUC и $t_{1/2}$ кои биле за приближно 1,9 и 1,6 пати од соодветните параметри кај брзите метаболити, додека вредностите за C_{max} биле зголемени само за 40%.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА



Неклинички ефекти биле регистрирани само при експозиција која е доволно поголема од максималната хумана експозиција, што покажува дека опасноста за употреба кај луѓе е занемарлива, со оглед на податоците добиени од анималните ипитувања.

Студиите за испитување на мутагеност покажале еквивокални резултати. Тестовите на клеточни линии од лимфом на глушец биле позитивни, но *in vivo* микронуклеусниот и *in vivo* и *in vitro* DNA репарационите тестови биле негативни. Карциногените студии не укажуваат на специјална опасност за хуманата популација.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Рамеп 10 mg гастрорезистентни таблети

Јадро

Калциум хидроксид

Манитол

Ниско супституирана хидроксипропил целулоза

Натриум стеарил фумарат

Обвивка 1

Хипромелоза

Талк

Гастрорезистентна обвивка 2

Хипромелоза фталат

Дибутил себакат

Жолт железо оксид (E172)

Црвен железо оксид (E172)

Титаниум диоксид (E171)

Рамеп 20 mg гастрорезистентни таблети

Јадро

Калциум хидроксид

Манитол

Ниско супституирана хидроксипропил целулоза

Натриум стеарил фумарат

Обвивка 1

Хипромелоза

Талк

Гастрорезистентна обвивка 2

Хипромелоза фталат

Дибутил себакат

Жолт железо оксид (E172)

Титаниум диоксид (E171)



6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25⁰С.

Да се чува во оригиналното пакување поради заштита од влага.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Рамеп 10 mg гастрорезистентни таблети:

28 гастрорезистентни таблети (блистер 4x7)/кутија

Рамеп 20 mg гастрорезистентни таблети:

28 гастрорезистентни таблети (блистер 4x7)/кутија

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр. 33, Скопје, Р. Северна Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10 mg:

20 mg:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



