

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № 20100443  
Разрешение № ВЕ/ММ/Р-615-3  
09-01-2023  
Таблетки №

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рабиоксин 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Rabioxin 20 mg gastro-resistant tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Рабиоксин 20 mg стомашно-устойчиви таблетки: Жълти, филмирани, двойноизпъкнали таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Рабиоксин е показан при:

- Активна язва на дванадесетопръстника
- Активна доброкачествена язва на стомаха
- Симптоматична ерозивна или улцеративна гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
- Гастроезофагеална рефлуксна болест, продължително лечение (поддържащо ГЕРБ)
- Симптоматично лечение на умерена до много тежка гастроезофагеална рефлуксна болест (симптоматична ГЕРБ)
- Синдром на Zollinger-Ellison
- В комбинация с подходящи антибактериални терапевтични схеми за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с пептичноязвена болест. Вижте точка 4.2

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни/ Пациенти в напреднала възраст:

Активна язва на дванадесетопръстника и активна доброкачествена язва на стомаха: Препоръчителната доза при перорално приложение както за активна язва на дванадесетопръстника, така и за доброкачествена активна язва на стомаха е 20 mg, които трябва да се приемат веднъж на ден, сутрин.

При повечето пациенти с активна язва на дванадесетопръстника заздравяването настъпва до четири седмици. При някои пациенти обаче може да е необходим допълнителен курс на лечение от още четири седмици за постигане на заздравяване. При повечето пациенти с доброкачествена язва на стомаха заздравяването настъпва до шест седмици. И тук обаче



при някои пациенти може да е необходим допълнителен срок на лечение от още шест седмици за постигане на заздравяване.

*Ерозивна или улцеративна гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):*

Препоръчителната доза за това състояние е 20 mg, които трябва да се приемат веднъж на ден в продължение на четири до осем седмици.

*Гастроезофагеална рефлуксна болест, продължително лечение (поддържащо лечение за ГЕРБ):*

При продължително лечение може да се използва поддържаща доза от 20 или 10 mg веднъж на ден в зависимост от степента на повлияване на пациента.

*Симптоматично лечение на умерена до много тежка гастроезофагеална рефлуксна болест (симптоматична ГЕРБ):*

10 mg веднъж на ден при пациенти без езофагит. Ако за 4 седмици не се постигне контролиране на симптомите, пациентът трябва да бъде подложен на допълнителни изследвания. След отзвучаване на симптомите последващо контролиране на симптомите може да се постигне чрез схема на прием при нужда, като се приемат по 10 mg веднъж на ден при нужда.

*Синдром на Zollinger-Ellison:*

Препоръчителната начална доза при възрастни е 60 mg веднъж на ден. Дозата може да се повиши чрез титриране до 120 mg на ден въз основа на индивидуалните нужди на пациента. Еднократната дневна доза може да бъде до 100 mg на ден. Дозите от 120 mg могат да наложат разделен прием – 60 mg два пъти на ден. Лечението трябва да продължи, докато са налице клинични показания.

*Ерадикация на Helicobacter pylori:*

Пациенти с инфекция от *H. pylori* трябва да бъдат подложени на лечение за ерадикация. Препоръчва се следната комбинация, давана в продължение на 7 дни. Рабепразол натрий от 20 mg два пъти на ден + кларитромицин 500 mg два пъти на ден и амоксицилин 1 g два пъти на ден.

За показанията, изискващи прилагане веднъж дневно, Рабиоксин стомашно-устойчиви таблетки трябва да се приема сутрин преди хранене; установено е, че часът от денонощието и приемът на храна не оказват влияние върху активността на рабепразол натрий, но въпреки това тази схема ще улесни пациента при спазване на лечението.

*Бъбречно и чернодробно увреждане:*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Вижте точка 4.4 при употреба на рабепразол натрий при лечението на пациенти с тежки чернодробни нарушения.

*Педиатрична популация:*

Не се препоръчва употребата на Рабиоксин при деца поради липса на опит от използването му в тази възрастова група.

Начин на приложение

Перорално приложение

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не дъвчат и да не раздробяват Рабиоксин стомашно-устойчиви таблетки, а да ги гълтат цели.

#### 4.3 Противопоказания



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

Рабиоксин стомашно-устойчиви таблетки е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повлияването на симптомите от лечението с рабепразол натрий не изключва наличието на злокачествен процес в стомаха или в дванадесетопръстника; поради това възможността от наличие на злокачествено заболяване трябва да бъде изключена преди започване на лечението с Рабиоксин.

Пациентите, провеждащи дългосрочно лечение (особено лекуваните повече от година), трябва да бъдат под редовно наблюдение от лекар.

Не може да се изключи рискът от реакции на кръстосана свръхчувствителност с други инхибитори на протонната помпа (ИПП) или със заместени бензимидазоли.

Пациентите трябва да бъдат предупреждени да не дъвчат и да не раздробяват Рабиоксин стомашно-устойчиви таблетки, а да ги гълтат цели.

##### Бъбречно увреждане

Наблюдаван е остър тубулоинтерстициален нефрит (ТИН) 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 ТИН и своевременно следва да се започне подходящо лечение.

##### Педиатрична популация

Рабепразол натрий стомашно-устойчиви таблетки не се препоръчва за прилагане при деца, тъй като липсва опит от използването му в тази възрастова група.

В постмаркетинговия период има съобщения за кръвни дискразии (тромбоцитопения и неутропения). В по-голямата част от случаите, когато не може да се идентифицира друга причина, тези събития са били без усложнения и са отзвучали при прекратяване на приема на рабепразол.

В клиничните изпитвания са наблюдавани отклонения от нормата на чернодробните ензими, като за такива се съобщава и след разрешаване за употреба. В по-голямата част от случаите, когато не може да се идентифицира друга причина, тези събития са били без усложнения и са отзвучали при прекратяване на приема на рабепразол.

Не са наблюдавани съществени, свързани с лекарството проблеми по отношение на безопасността при проучване върху пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания в сравнение с нормални контроли, съответстващи по възраст и пол. Тъй като липсват клинични данни относно употребата на рабепразол натрий за лечение на пациенти с тежко увреждане на чернодробните функции, съветва се предписващият да действа с повишено внимание при първоначално започване на лечението с Рабиоксин при такива пациенти.

Не се препоръчва едновременно прилагане на атазанавир с рабепразол натрий (вж. точка 4.5).

Лечението с ИПП, включително Рабиоксин, може да повиши риска от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).



ИПП, особено ако се използват във високи дози и за продължителна употреба (>1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на тазобедрената става, китката или гръбнака, предимно при пациенти в напреднала възраст или при наличие на други доказани рискови фактори. Проучванията показват, че ИПП могат да увеличат общия риск 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 получат грижи в съответствие със съвременните насоки за добра клинична практика и трябва да имат адекватен прием на витамин Д и калций.

#### **Хипомагнезиемия**

Тежка хипомагнезиемия е докладвана при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като рабепразол за най-малко три месеца, и в повечето случаи за една година. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, гърчове, виене на свят и вентрикуларна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат коварно и да се пренебрегнат. При най-засегнатите пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместване на магнезий и прекратяване приема на ИПП.

При пациенти, за които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат ИПП с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата 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 при висока доза; вж. информация за предписване на метотрексат) може да повиши и удължи серумните нива на метотрексат и / или негови метаболити, което може да доведе до токсичност от метотрексат. Приложението на метотрексат във високи дози може да доведе до временно спиране на ИПП при някои пациенти.

#### **Влияние върху абсорбцията на витамин В12**

Рабепразол натрий, като всички киселинно-блокиращи лекарства, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или а-хлорхидия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси на витамин В12 или рискови фактори за понижена абсорбция на витамин В12 при дългосрочна терапия или наличие на съответни 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 Рабиоксин. Субакутен кожен лупус еритематодес настъпил след предходно лечение с ИПП, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други ИПП.

#### **Повлияване на лабораторни изследвания**

Повишеното ниво на Хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне такова взаимодействие, лечението с рабепразол 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 граници след първоначалното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

#### **Натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка и практически може да се счита, че не съдържа натрий.





- 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**  
Рабепразол натрий предизвиква мощно и дълготрайно инхибиране на киселинната секреция на стомаха. Може да настъпят взаимодействия с вещества, чиято абсорбция зависи от рН. Едновременното прилагане на рабепразол натрий с кетоназол или итраконазол може да доведе до значително понижаване на плазмените нива на антимикотиците. Поради това при отделните пациенти може да се наложи проследяване, за да се определи дали е необходима корекция на дозата при едновременен прием на кетоназол или на итраконазол заедно с Рабиоксин.

В клинични изпитвания едновременно с рабепразол натрий са прилагани антиацидни средства и при специфично проучване върху взаимодействията от типа лекарство-лекарство не са установени взаимодействия с течни антиацидни средства.

Едновременното прилагане на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg заедно с омепразол (40 mg веднъж на ден) или атазанавир 400 mg заедно с лансопразол (60 mg веднъж на ден) при здрави доброволци е довело в резултат до значително намаляване на експозицията на атазанавир. Абсорбцията на атазанавир зависи от рН. Въпреки че липсват проучвания, подобни резултати се очакват и с други ИПП. Поради това ИПП, включително и рабепразол, не трябва да се прилагат едновременно с атазанавир (вж. точка 4.4).

#### Метотрексат

Клинични случаи, публикувани фармакокинетични проучвания на населението и ретроспективни анализи допускат, че едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и метотрексат (предимно при висока доза; вж. информация за предписване на метотрексат) може да повиши и удължи серумните нива на метотрексат и / или неговия метаболит хидроксиметотрексат. Въпреки това, не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия на метотрексат с инхибитори на протонната помпа.

- 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма данни относно безопасността на рабепразол по време на бременност при човека. Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не показват пряко или непряко вредно въздействие върху плодовитостта или увреждане на плода, дължащи се на рабепразол натрий, въпреки че той преминава в ниска степен през фето-плацентарната бариера при плъхове. Рабиоксин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

#### Кърмене

Не е известно дали рабепразол натрий се отделя в майчиното мляко. Не са провеждани проучвания при кърмещи жени. Рабепразол натрий обаче се отделя в секрета от млечните жлези при плъхове. Поради това Рабиоксин не трябва да се употребява по време на кърмене (вж. точка 4.3).

- 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

На базата на фармакодинамичните му свойства и профила на нежеланите лекарствени реакции малко вероятно е рабепразол натрий да предизвика нарушаване на способността за шофиране или способността за работа с машини. Ако въпреки това настъпи нарушаване на бдителността поради сънливост, препоръчително е да се избягват шофиране и работа със сложни машини.

- 4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Резюме на профила на безопасност



Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на контролирани клинични изпитвания на рабепразол са били главоболие, диария, коремни болки, астения, флатуленция, обрив и сухота в устата. По-голямата част от нежеланите събития, настъпили по време на клинични изпитвания, са били леки или умерени по сила и с преходен характер.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени от клинични проучвания и от практиката в периода след пускане в продажба.

Категориите по честота се дефинират като: Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), Много редки ( $< 1/10\,000$ ), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	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			Свръхчувствителност <sup>1,2</sup>		
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия		Хипонатриемия, Хипомагнезиемия
Психични нарушения	Безсъние	Нервност	Депресия		Обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замаяност	Сънливост			
Нарушения на очите			Зрителни нарушения		
Съдови нарушения					Периферни отоци
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, Фарингит, Ринит	Бронхит, Синузит			
Стомашно-чревни нарушения	Диария, Повръщане, Гадене, Коремни болки, Запек, Флатуленция, Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	Диспепсия, Сухота в уста, Еруктация	Гастрит, Стоматит, Нарушен вкус		Микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит, Жълтеница, Хепатитна		



			енцефалопатия <sup>3</sup>		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив, Еритема <sup>2</sup>	Сърбеж, Изпотяване, Булозни реакции <sup>2</sup>	Еритема мултиформе, Токсична епидермоне кролиза (TEN), Синдром на Stevens-Johnson (SJS)	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4).
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Неспецифич на болка, Болка в гърба	Миалгия, Крампи на краката, Артралгия, Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб <sup>4</sup>			
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		Инфекции на пикочните пътища	Тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)		
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>					Гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Астения, Грипоподобни заболявания	Гръдна болка, Втрисане, Фебрилитет			
<b>Изследвания</b>		Повишени нива на чернодробните ензими <sup>3</sup>	Надаване на тегло		

<sup>1</sup> Включва подуване на лицето, понижено кръвно налягане и диспнея.

<sup>2</sup> Еритемата, булозните реакции и реакциите на свръхчувствителност обикновено са отминавали след прекратяване на лечението.

<sup>3</sup> Редки съобщения за хепатална енцефалопатия, получени от пациенти с обуславяща чернодробна цироза. При лечение на пациенти с тежко увреждане на чернодробните функции се съветва предписващият да действа с повишено внимание при първоначално започване на лечението с Рабиоксин при такива пациенти (вж. точка 4.4).

<sup>4</sup> Вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба (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 националния център за съобщаване:



Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8,  
1303 София,  
тел.: +35928903417,  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9. Предозиране

Към момента има ограничен опит по отношение на съзнателно или неволно предозиране. Установената експозиция не е надвишавала 60 mg два пъти на ден или 160 mg веднъж на ден. Ефектите като цяло са минимални, отразяващи известния профил на нежеланите лекарствени реакции и обратими без допълнителна медицинска намеса. Не е известен специфичен антидот. Рабепразол натрий има висока степен на свързване с плазмените белтъци и поради това не е лесно да бъде диализиран. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да е симптоматично, като се прилагат и общоукрепващи мерки.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Храносмилателен тракт и метаболизъм, лекарства за пептична язва и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02 BC04.

##### Механизъм на действие:

Рабепразол натрий принадлежи към класа на антисекреторни вещества, представляващи заместени бензимидазоли, които не проявяват антихолинергични или H<sub>2</sub>-хистамин антагонистични свойства, а потискат киселинната секреция в стомаха чрез специфично инхибиране на ензима H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза (киселинната или протонна помпа). Ефектът е дозозависим и води до инхибиране както на базалната, така и на стимулираната киселинна секреция, независимо от стимула. Проучванията при животни показват, че след прилагането му, рабепразол натрий бързо напуска както плазмата, така и стомашната лигавица. Като слаба основа рабепразол се резорбира бързо след прием на всяка доза и се концентрира в киселинната среда на париеталните клетки. Рабепразол се превръща в активната си форма сулфенамид чрез протониране и след това реагира с наличния цистеин от протонната помпа.

*Антисекреторна активност:* началото на антисекреторния ефект настъпва до един час след перорално прилагане на доза от 20 mg рабепразол натрий, като ефектът е максимален в първите два до четири часа. Инхибирането на базалната и на стимулираната от храна киселинна секреция 23 часа след прием на първата доза рабепразол натрий е съответно 69% и 82%, като инхибирането продължава до 48 часа. Инхибиторният ефект на рабепразол натрий върху киселинната секреция нараства леко при многократно прилагане на еднократната дневна доза, като след три дни се постига устойчиво равновесно състояние на инхибиране. При прекратяване на приема, секреторната активност се нормализира в рамките на 2 до 3 дни.

Понижената стомашна киселинност поради каквито и да е причини, включително ИПП като рабепразол, повишава броя на бактериите, които обикновено присъстват в стомашно-чревния тракт. Лечението с ИПП може да повиши риска от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile* (вж. точка 4.5).

##### *Ефекти на серумния гастрин:*

При клинични изпитвания пациентите са били подложени на лечение с прилагане веднъж на ден на 10 или 20 mg рабепразол натрий с продължителност до 43 месеца. През първите





2 до 8 седмици серумните нива на гастрин са нараствали, което отразява инхибиторния ефект върху киселинната секреция, и са останали стабилни през периода на прилагане на лекарството. Стойностите на гастрин се възстановяват до нивата си преди лечението обикновено 1 до 2 седмици след прекратяване на лечението.

Чрез стомашни биопсии от хора, взети от антрума и от фундуса на над 500 пациенти, получаващи за срок до 8 седмици или рабепразол, или лекарството за сравнение, не се откриват промени в хистологията на ентерохромафин-подобните клетки, в степента на гастрита, в честотите на атрофичен гастрит, чревна метаплазия или в структурата на инфекциите от *H. pylori*. При над 250 пациенти, проследявани в продължение на 36 месеца при непрекъснато лечение, не са установени значими промени в находката спрямо изходното ниво.

#### Други ефекти:

До момента не са установени системни ефекти на рабепразол натрий върху ЦНС, сърдечносъдовата и дихателната система. Рабепразол натрий, прилаган перорално в доза от 20 mg в продължение на 2 седмици, не е оказал ефект върху функциите на щитовидната жлеза, въглехидратната обмяна или циркулиращите нива на паратиреоидния хормон, кортизола, естрогените, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фоликулостимулиращия хормон (FSH), лутенизиращия хормон (LH), ренина, алдостерона или соматотропния хормон.

Изпитвания при здрави доброволци са показали, че рабепразол натрий не участва в клинично значими взаимодействия с амоксицилин. Рабепразол няма неблагоприятен ефект върху плазмените концентрации на амоксицилин и на кларитромицин при съвместното му прилагане с цел ерадикация на инфекция от *H. pylori* в горния отдел на стомашно-чревния тракт.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената 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, са се възстановят до референтните си граници.

#### Педиатрична популация

Европейската Агенция по Лекарствата е отсрочила задължението да се подадат резултати от изпитвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ рабепразол натрий, при една или повече възрастови групи педиатрична популация за лечение на гастроэзофагеална рефлуксна болест (вж. точка 4.2 относно информация за употреба при педиатрична популация).

Европейската Агенция по Лекарствата е отменила задължението да се подадат резултати от изпитвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ рабепразол натрий, при всички възрастови групи педиатрична популация за лечение на синдром на Zollinger-Ellison, язва на дванадесетопръстника и язва на стомаха (вж. точка 4.2 относно информация за употреба при педиатрична популация).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Рабиоксин стомашно-устойчиви таблетки е лекарствена форма на рабепразол натрий, представляваща таблетки с ентерично (стомашно-устойчиво) покритие. Тази форма на въвеждане е необходима, тъй като рабепразол е неустойчив в кисела среда. Поради това рабепразол започва да се резорбира, след като таблетката напусне стомаха. Абсорбцията е бърза, като максималните плазмени нива на рабепразол се достигат приблизително 3,5 часа след прием на доза от 20 mg. Максималните плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) на



рабепразол и площта под кривата (AUC) са линейни в дозовия интервал от 10 до 40 mg. Абсолютната бионаличност при перорална доза от 20 mg (в сравнение с интравенозно приложение) е около 52% поради по-високата степен на предсистемен метаболизъм. В допълнение, бионаличността не показва повишаване при многократно приложение. При здрави индивиди плазменият полуживот е приблизително един час (от 0,7 до 1,5 часа) и общият клирънс в организма се изчислява на  $283 \pm 98$  ml/min. Не са били налице клинично значими взаимодействия с храна. Абсорбцията на рабепразол натрий не се влияе нито от приема на храна, нито от часа на прилагането му.

#### Разпределение

Приблизително 97% от рабепразол са свързани с плазмените белтъци.

#### Биотрансформация

Рабепразол натрий, подобно на други представители от групата на инхибиторите на протонната помпа, се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP450) системата на чернодробния лекарствен метаболизъм. Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че рабепразол натрий се метаболизира от изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). При тези проучвания в концентрации, съответстващи на очакваната плазмена концентрация при хора, рабепразол нито индуцира, нито инхибира CYP3A4; и при все че проучванията *in vitro* невинаги имат прогностична стойност за положението *in vivo*, тези резултати показват, че не се очаква взаимодействие между рабепразол и циклоспорин. При хора основните плазмени метаболити са тиоетерът (M1) и карбоксилната киселина (M6), а второстепенните метаболити сулфон (M2), дезметил-тиоетер (M4) и конюгатът с меркаптурова киселина (M5) се срещат в по-ниски концентрации. Единствено дезметил-метаболит (M3) проявява слаба антисекреторна активност, но той не се открива в плазмата.

#### Елиминиране

След еднократна перорална доза от 20 mg белязан с  $^{14}\text{C}$  рабепразол натрий е установено, че няма отделяне на лекарството в непроменен вид в урината. Около 90% от приетата доза се отделят с урината, основно под формата на два метаболита: конюгат с меркаптурова киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плюс два неизвестни метаболита. Останалата част от дозата се открива в изпражненията.

#### Пол:

След корекция за телесна маса и ръст липсват съществени междуполови различия във фармакокинетичните параметри след прилагане на еднократна доза от 20 mg рабепразол.

#### Бъбречно увреждане:

При пациенти със стабилна, терминална бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа (креатининов клирънс  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), метаболизмът и елиминирането на рабепразол са били много сходни на тези при здрави доброволци. Площта под кривата AUC и  $C_{\text{max}}$  при тези пациенти са били с около 35% по-ниски, отколкото съответните параметри при здрави доброволци. Средното времето на полуживот на рабепразол е било 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, което налага поддържаща хемодиализа, е бил приблизително два пъти по-висок, отколкото при здрави доброволци.

#### Чернодробно увреждане:

След еднократна доза от 20 mg рабепразол при пациенти с хронично леко до умерено нарушение на чернодробните функции AUC се увеличава двойно и е налице 2-кратно повишаване на времето на полуживот на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. След дневна доза от 20 mg, приемана в продължение на 7 дни, обаче AUC нараства само 1,5 пъти, а  $C_{\text{max}}$  – само 1,2 пъти. Средното времето на полуживот на рабепразол при пациенти с нарушена чернодробна функция е било 12,3 часа в сравнение с 2,3 часа при



зdravi доброволци. Фармакодинамичното повлияване (контрол на стомашното рН) е клинично сравнимо при двете групи.

Пациенти в напреднала възраст:

При хората в напреднала възраст елиминирането на рабепразол е малко по-ниско. След 7-дневно прилагане на доза от 20 mg рабепразол натрий АUC е почти двойно по-голяма,  $C_{max}$  е по-висока с 60%, а времето на полуживот е приблизително с 30% по-дълго в сравнение със здрави млади доброволци. Няма обаче доказателства за кумулиране на рабепразол.

Полиморфизъм на CYP2C19:

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични ефекти са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, като резултатите по отношение на безопасността при хора са незначителни, отнесени към данните за животни.

Проучванията за мутагенност дават нееднозначни резултати. Тестовите върху лимфомни клетъчни линии от мишка са били положителни, но микронуклеарните изследвания *in vivo* и тестовите за поправка на ДНК *in vivo* и *in vitro* са били отрицателни. Проучванията за канцерогенност не показват специфичен риск при хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

**Ядро на таблетката:**

Манитол (E 421)  
Магнезиев оксид, тежък (E 530)  
Хидроксипропил целулоза (E 463)  
Магнезиев стеарат (E 572)

**Среден слой:**

Етилцелулоза (E 462)  
Магнезиев оксид, тежък (E 530)

**Обвивка на таблетката:**

Хипромелозен фталат  
Дибутил себакат  
Жълт железен оксид (само в Рабиоксин 20 mg стомашно-устойчиви таблетки)  
Титанов диоксид (E 171)  
Талк

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.



**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/Алуминиеви блистери в картонена кутия.

1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 или 120 стомашно-устойчиви таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ИНБИОТЕХ ООД  
Ул. „Триадица“ № 5А  
1000 София  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рабиоксин 20 mg стомашно-устойчиви таблетки: П-30836/07.09.2015

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

Дата на първо разрешаване: 09 юли 2010 г.

Подновяване на разрешението за употреба: 07 септември 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:**

09/2022

