

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ares 10 mg želučanootporne tablete
Ares 20 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ares 10 mg

Svaka želučanootporna tableta sadrži 10 mg rabeprazolnatrija.

Ares 20 mg

Svaka želučanootporna tableta sadrži 20 mg rabeprazolnatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Ares 10 mg

ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera od 5.6-5.8 mm, debljine 2.8-3.8 mm

Ares 20 mg

žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 7.1-7.4 mm, debljine 4.2-4.8 mm

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ares je indiciran u odraslih za liječenje:

- aktivnog duodenalnog ulkusa
- benignog gastričnog ulkusa
- simptoma erozivne ili ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)
- gastroezofagealne refluksne bolesti, dugotrajno liječenje (terapija održavanja GERB)
- simptoma umjerene do vrlo teške gastroezofagealne refluksne bolesti (simptomatska GERB)
- Zollinger-Ellisonovog sindroma
- peptičke ulkusne bolesti uzrokovane bakterijom *Helicobacter pylori*, u kombinaciji s antibioticima predviđenim za eradikaciju *Helicobacter pylori* (vidjeti dio 4.2.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli/stariji bolesnici

Liječenje aktivnog duodenalnog ulkusa i benignog gastričnog ulkusa:

Preporučena doza za oboje i za aktivni duodenalni ulkus i za aktivni benigni gastrični ulkus je 20 mg jedanput na dan, ujutro.

U većine bolesnika aktivni duodenalni ulkus zacjeljuje unutar 4 tjedna liječenja. Ipak, u nekih bolesnika može biti potrebno dodatnih 4 tjedna liječenja.

U većine bolesnika aktivni benigni gastrični ulkus zacjeljuje unutar 6 tjedana liječenja. Ipak, u nekih bolesnika može biti potrebno dodatnih 6 tjedana liječenja.

Liječenje erozivne ili ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):

Preporučena doza kod ovog stanja iznosi 20 mg jedanput na dan, tijekom 4 do 8 tjedana liječenja.

Dugotrajno liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):

Za dugotrajno liječenje, doza održavanja s Ares 10 mg tabletama iznosi 20 mg ili 10 mg, jedanput na dan, ovisno o reakciji bolesnika na liječenje.

Simptomatsko liječenje umjerene do vrlo teške gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):

U bolesnika bez ezofagitisa doza je 10 mg, jedanput na dan. Ako kontrola simptoma nije postignuta unutar četiri tjedna, potrebne su dodatne pretrage. Kada se simptomi bolesti povuku, daljnja kontrola simptoma može se postići primjenom tableta „po potrebi“, 10 mg jedanput na dan.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Preporučena početna doza za odrasle iznosi 60 mg, jedanput na dan. Doza se može titrirati do 120 mg/dan, ovisno o individualnim potrebama bolesnika. Može se dati pojedinačna doza od 100 mg na dan. Doza od 120 mg može se dati u dvije pojedinačne doze od 60 mg, dvaput na dan. Liječenje treba nastaviti sve dok je klinički indicirano.

Eradikacija bakterije Helicobacter pylori:

Bolesnike s *Helicobacter pylori* infekcijom treba liječiti terapijom eradikacije.

Preporučuje se sljedeća kombinacija lijekova za 7 dana liječenja:

Ares 20 mg, dvaput na dan + klaritromicin 500 mg, dvaput na dan i amoksisilin 1 g, dvaput na dan.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Vidjeti dio 4.4. „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“ u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Ares se ne preporučuje za primjenu u djece, jer nema iskustva u njegovoj primjeni u ovoj populaciji.

Način primjene

U indikacijama gdje se tablete Ares primjenjuju jedanput na dan, tabletu treba uzeti ujutro, prije obroka; iako primjena lijeka u bilo koje doba dana ili uzimanje hrane nije imalo nikakvog učinka na djelotvornost rabeprazolnatrija. Ovakav način primjene olakšava suradljivost bolesnika.

Bolesnika treba upozoriti da se tablete Ares ne smiju žvakati ili drobiti te ih treba cijele progutati.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u djelu 6.1.

Ares je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatski odgovor na terapiju s rabeprazolnatrijem ne isključuje prisutnost malignog procesa u želucu ili u ezofagusu, zbog čega je prije primjene tableta Ares potrebno isključiti mogućnost maligniteta.

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji (naročito oni koji se liječe dulje od godinu dana) trebaju biti pod stalnim nadzorom.

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako ih se primjenjuje u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Dio ovog povećanja može biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Ne može se isključiti rizik reakcija križne preosjetljivosti s drugim inhibitorima protonske pumpe ili supstituiranim benzimidazolima.

Bolesnika treba upozoriti da se tablete Ares ne smiju žvakati ili drobiti te ih treba cijele progutati.

Nakon stavljanja lijeka u promet, postoje izvješća o pojavi krvne diskrazije (trombocitopenija i neutropenija). U većini slučajeva gdje se nije mogla ustanoviti alternativna etiologija, slučajevi su bili nekomplikirani i povukli su se nakon prekida liječenja rabeprazolom.

Poremećaji vrijednosti jetrenih enzima primijećeni su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. U većini slučajeva gdje se nije mogla ustanoviti alternativna etiologija, slučajevi su bili nekomplikirani i povukli su se nakon prekida liječenja rabeprazolom. U ispitivanjima bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na kontrolnu skupinu uobičajene dobi i spola nisu zabilježeni značajni problemi sigurnosti primjene lijeka. Budući da nema kliničkih podataka u primjeni tableta Ares u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, propisivač treba biti oprezan kod započinjanja liječenja tabletama Ares u takvih bolesnika.

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira i tableta Ares (vidjeti dio 4.5.).

Liječenje s inhibitorima protonske pumpe, uključujući Ares, može povećati rizik od gastrointestinalnih infekcija, kao što su infekcije uzrokovane bakterijama *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile* (vidjeti dio 5.1.).

Oštećenje bubrežne funkcije

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) opažen je u bolesnika liječenih rabeprazolom i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije rabeprazolom (vidjeti dio 4.8.). Akutni tubulointersticijski nefritis može napredovati u zatajenje bubrega. U slučaju sumnje na TIN, liječenje rabeprazolom mora se prekinuti, te žurno započeti odgovarajuće liječenje.

Hipomagnezijemija

Zabilježena je pojava teške hipomagnezijemije u bolesnika liječenih s inhibitorima protonske pumpe (IPP) kao što je rabeprazolnatrij kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirijum, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, mogu početi postepeno i biti neopažene, te ih se zbog toga može previdjeti. U najugroženijih bolesnika, stanje hipomagnezijemije se poboljšava nakon nadoknade magnezija ili nakon prestanka primjene IPP-a.

Kod bolesnika kod kojih se očekuje da će biti na produženoj terapiji ili kod onih koji uzimaju IPP-e s digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti mjerenje razine magnezija prije početka liječenja inhibitorima protonske pumpe i periodično tijekom liječenja.

Istodobna primjena rabeprazola s metotreksatom

Literaturni podaci upućuju na to da istodobna primjena inhibitorima protonske pumpe (IPP) s metotreksatom (osobito u visokim dozama; vidjeti Uputu o lijeku za metotreksat) može povisiti i produljiti serumske razine metotreksata i/ili njegovog metabolita, te može dovesti do toksičnosti. Kod primjene metotreksata u visokim dozama treba razmotriti privremen prekid liječenja s inhibitorima protonske pumpe (IPP).

Utjecaj na apsorpciju vitamina B12

Rabeprazolnatrij, kao i drugi inhibitori sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin), zbog hipo- ili aklorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povišenim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Ares. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Ares potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Pedijatrijska populacija

Ares se ne preporučuje za primjenu u djece, jer nema iskustva u njegovoj primjeni u ovoj populaciji.

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg natrija po jednoj tableti tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rabeprazolnatrij izraženo i dugotrajno smanjuje sekreciju želučane kiseline. Moguća je interakcija sa spojevima čija apsorpcija ovisi o pH. Istodobna primjena rabeprazolnatrija i ketokonazola ili itrakonazola može uzrokovati značajno sniženje razine antimikotika u plazmi. Zato bi pojedine bolesnike trebalo pratiti, a ako bi bilo potrebno prilagoditi dozu kod istodobne primjene ketokonazola ili itrakonazola i tableta Ares.

U kliničkim ispitivanjima kod istodobne primjene antacida i rabeprazola te u specifičnim ispitivanjima interakcija lijekova nije primijećena interakcija s tekućim antacidima.

Istodobna primjena 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira s omeprazolom (40 mg, jedanput na dan) ili 400 mg atazanavira s lansoprazolom (60 mg, jedanput na dan) u zdravih dobrovoljaca uzrokovala je značajno smanjenje izloženosti atazanaviru. Apsorpcija atazanavira ovisna je o pH. Iako nije ispitivano, slični se rezultati mogu očekivati s drugim inhibitorima protonske pumpe. Stoga, inhibitore protonske pumpe, uključujući rabeprazol ne treba istodobno primjenjivati s atazanavirom (vidjeti dio 4.4.).

Metotreksat

Prikazi slučajeva, objavljene populacijske farmakokinetičke studije i retrospektivne analize sugeriraju da istodobna primjena inhibitora protonske pumpe i metotreksata (osobito u visokim dozama; vidjeti Uputu o lijeku za metotreksat) može povisiti i produljiti serumske razine

metotreksata i/ili njegovog metabolita hidrokسيمetotreksata. Ipak, formalne studije o međudjelovanju lijekova metotreksata s inhibitorima protonske pumpe nisu provedene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o sigurnosti primjene rabeprazola u trudnoći. Ispitivanja reprodukcije u štakora i kunića nisu pokazala štetni učinak na fertilitet ili štetni učinak rabeprazolnatrija na fetus, iako se u štakora pojavio niski fetoplacentalni transfer.

Primjena Ares tableta kontraindicirana je tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rabeprazolnatrij u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja u dojilja. Rabeprazolnatrij se, ipak, izlučuje u mliječne žlijezde u štakora. Zato se tablete Ares ne smiju primjenjivati u dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava i profila nuspojava, nije vjerojatno da bi primjena tableta Ares utjecala na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada sa strojevima. Ipak, ako bi, zbog somnolencije, budnost bila smanjena, preporučuje se izbjegavati upravljanje motornim vozilima ili rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima rabeprazola, najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, proljev, abdominalna bol, astenija, flatulencija, osip i suha usta. Štetni događaji koji su se susretali tijekom kliničkih ispitivanja uglavnom su bili blagi ili umjereni i prolazni.

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja i na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
Infekcije i infestacije	infekcije				
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^{1,2}		
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija		hiponatrijemija, hipomagnezijemija ⁴

Psihijatrijski poremećaji	insomnija	nervoza	depresija		konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	somnolencija			
Poremećaji oka			poremećaji vida		
Krvožilni poremećaji					periferni edemi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinusitis			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, mučnina, abdominalna bol, konstipacija, flatulencija polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	dispepsija, suha usta, eruktacija	gastritis, stomatitis, poremećaji okusa		mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, žutica, hepaticna encefalopatija ³		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem ²	pruritus, znojenje, bulozne reakcije ²	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom	subakutni kožni lupus eritematosus ⁴
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nespecifična bol, bol u leđima	mijalgija, grčevi u nogama, artralgijska, prijelom kuka, zapešća i kralježnice ⁴			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		infekcije mokraćnog sustava	tubulointersticijski nefritis (s mogućnošću progresije u zatajenje bubrega)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, bolest slična gripi	bol u prsima, zimica, pireksija			

Pretrage		povećanje jetrenih enzima ³	povećanje tjelesne težine		
----------	--	--	---------------------------	--	--

¹ Uključuje otok lica, hipotenziju i dispneju.

² Eritem, bulozne reakcije i reakcije preosjetljivosti obično nestaju nakon prekida liječenja.

³ Rijetki izvještaji o hepatičnoj encefalopatiji zabilježeni su u bolesnika s cirozom jetre. U liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, propisivač treba biti oprezan kod prvog započinjanja liječenja tabletama Ares u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

⁴ Vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Do sada su ograničena iskustva s namjernim ili slučajnim predoziranjem. Najveća utvrđena izloženost nije prelazila 60 mg, dvaput na dan ili 160 mg, jedanput na dan. Učinci su, općenito, minimalni, predstavljaju poznati profil štetnih događaja te su reverzibilni bez potrebe za daljnjom medicinskom intervencijom. Nije poznat specifičan antidot.

Rabeprazolnatrij se u velikoj mjeri veže na bjelanjčevine plazme, zbog čega nije dijalizibilan. Kao i kod svakog predoziranja liječenje treba biti simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti, lijekovi za peptički ulkus i gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), inhibitori protonske pumpe, ATK oznaka: A02BC04

Mehanizam djelovanja

Rabeprazolnatrij pripada skupini antisekretornih spojeva, supstituiranih benzimidazola, koji ne pokazuju antikolinergična ili svojstva antagonista histaminskih H₂ receptora, nego smanjuju sekreciju želučane kiseline putem specifične inhibicije H⁺/K⁺-ATP-aze, enzimskog sustava (kisela ili protonska pumpa). Učinak ovisi o doziranju i omogućava inhibiciju kako bazalne tako i stimulirane sekrecije kiseline, neovisno o podražaju. Ispitivanja na životinjama ukazuju da nakon primjene rabeprazolnatrij brzo nestaje iz plazme i sluznice želuca. Rabeprazol, kao slaba baza, nakon primjene svih doza brzo se apsorbira i nakuplja u kiseloj sredini parijetalnih stanica. Rabeprazol prelazi u aktivni sulfenamidni oblik protonizacijom te posljedično reagira s dostupnim cisteinima na protonskoj pumpi.

Antisekretorni učinak

Nakon oralne primjene 20 mg rabeprazolnatrija, početak antisekretornog učinka nastupa unutar jednog sata, a maksimalni se učinak postiže unutar 2 do 4 sata. Inhibicija bazalne i hranom stimulirane sekrecije kiseline 23 sata nakon prve doze rabeprazolnatrija iznosi 69 % odnosno 82 %, a inhibicija traje do 48 sati. Inhibitorski učinak rabeprazolnatrija na izlučivanje kiseline blago je povećan kod ponovljenog doziranja jedanput na dan te nakon 3 dana postiže inhibiciju u stanju dinamičke ravnoteže. Kod prekida primjene lijeka, izlučivanje se normalizira nakon 2 do 3 dana.

Smanjenje želučane kiselosti iz bilo kojeg razloga, uključujući i primjenu inhibitora protonske pumpe kao što je rabeprazol, povećava broj bakterija normalno prisutnih u probavnom traktu. Liječenje s

inhibitorima protonске pumpe може повећати ризик од гастроинтестиналних инфекција, као што су инфекције узроковане бактеријама *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Učinci na gastrin u serumu

U kliničkim ispitivanjima tijekom 43 mjeseca, bolesnici su uzimali 10 ili 20 mg rabeprazolnatrija, jedanput na dan. Razine gastrina u serumu povećale su se tijekom prvih 2 do 8 tjedana, kao posljedica inhibicije izlučivanja kiseline i ostale su stabilne dok je trajalo liječenje. Vrijednosti gastrina vratile su se na razine prije liječenja, obično unutar 1 do 2 tjedna nakon prekida liječenja.

U humanim uzorcima gastične biopsije iz antruma i fundusa u preko 500 bolesnika koji su tijekom 8 tjedana primali rabeprazol ili usporedni lijek, nisu primijećene promjene u histologiji ECL stanica, u stupnju gastritisa, incidenciji atrofičnog gastritisa, intestinalnoj metaplaziji ili rasprostranjenosti *H. pylori* infekcije. Nakon 36 mjeseci kontinuiranog liječenja u preko 250 bolesnika nisu zabilježene značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti.

Drugi učinci

Do sada nisu primijećeni sustavni učinci rabeprazolnatrija na CNS, kardiovaskularni ili respiratorni sustav. Rabeprazolnatrij primijenjen u oralnim dozama od 20 mg tijekom 2 tjedna nije utjecao na funkciju štitnjače, metabolizam ugljikohidrata ili na cirkulirajuće razine paratiroidnog hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, kolecistokinina, sekretina, glukagona, folikulo stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), renina, aldosterona ili somatotropnog hormona.

Ispitivanja u zdravih osoba pokazala su da rabeprazolnatrij nema klinički značajne interakcije s amoksicilinom. Rabeprazol ne djeluje štetno na koncentracije amoksicilina ili klaritromicina u plazmi, kada se istodobno primjenjuje kod eradikacije gornje gastrointestinalne infekcije uzrokovane s *H. pylori*.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonске pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonске pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata studija primjene rabeprazola na jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti gastroezofagealnog refluksa (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

Europska agencija za lijekove odustala je od obveze podnošenja rezultata studija primjene rabeprazola u liječenju Zollinger-Ellisonovog sindroma, ulkusa dvanaesnika i želučanog ulkusa u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tablete Ares su želučanootporne tablete rabeprazolnatrija. Takva je formulacija potrebna zbog nestabilnosti rabeprazola u kiseloj sredini. Zato, apsorpcija rabeprazola počinje tek pošto tableta prođe kroz želudac. Apsorpcija je brza s vršnom razinom u plazmi koja se nakon primjene 20 mg rabeprazola postiže nakon 3,5 sati. Vršna koncentracija rabeprazola u plazmi (C_{max}) i AUC linearni su u rasponu doza od 10 do 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost oralne doze od 20 mg, u usporedbi s intravenskom primjenom iznosi 52 % uglavnom zbog velikog pre-sistemskeg metabolizma. Izgleda

da se, kod ponovljenog uzimanja, bioraspoloživost dodatno ne povećava. U zdravih je osoba poluvrijeme u plazmi približno 1 sat (u rasponu od 0,7 do 1,5 sati) i ukupni se klirens procjenjuje da je 283 ± 98 ml/min. Nije bilo klinički relevantnih interakcija s hranom. Na apsorpciju rabeprazolnatrija ne utječe hrana niti vrijeme primjene lijeka.

Distribucija

Približno se 97 % rabeprazola veže na humane bjelančevine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Rabeprazolnatrij se, poput drugih spojeva iz skupine inhibitora protonske pumpe, u jetri metabolizira enzimskim sustavom citokroma P450 (CYP450). *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da se rabeprazolnatrij metabolizira pomoću izoenzima CYP450 (CYP2C19 i CYP3A4). U ovim ispitivanjima, pri očekivanim koncentracijama u humanoj plazmi, rabeprazol niti inducira niti inhibira CYP3A4. Iako, *in vitro* ispitivanja ne moraju uvijek biti predvidljiva za *in vivo* status, ovi nalazi pokazuju da ne treba očekivati interakcije između rabeprazola i ciklosporina. U čovjeka su tioeter (M1) i karboksilna kiselina (M6) glavni metaboliti u plazmi, a sulfonski metaboliti (M2), desmetil-tioeter (M4) i konjugat merkapturane kiseline (M5) sporedni su metaboliti primijećeni u nižim razinama. Samo desmetil metabolit (M3) pokazuje mali antisekretorni učinak, ali ga nema u plazmi.

Nakon jedne oralne doze od 20 mg rabeprazolnatrija označenog s ^{14}C , nepromijenjeni lijek nije se izlučio urinom. Približno 90 % doze se mokraćom izlučuje uglavnom kao dva metabolita: konjugat merkapturane kiseline (M5) i karboksilna kiselina (M6) te dodatno još dva nepoznata metabolita. Ostatak doze pronađen je u fecesu.

Spol

Nema značajnih razlika između spolova (kod prilagođene tjelesne težine i visine) u farmakokinetičkim parametrima, nakon primjene jedne doze od 20 mg rabeprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika sa stabilnim terminalnim zatajenjem bubrega koji su na hemodijalizi (klirens kreatinina ≤ 5 ml/min/1,73m²), dostupnost rabeprazola bila je vrlo slična onoj u zdravih dobrovoljaca. U takvih bolesnika AUC i C_{\max} bili su oko 35 % niži nego odgovarajući parametri u zdravih dobrovoljaca. Srednje poluvrijeme rabeprazola iznosilo je 0,82 sata u zdravih dobrovoljaca, 0,95 sati u bolesnika tijekom dijalize odnosno 3,6 sati nakon dijalize. Klirens lijeka u bolesnika s bubrežnom bolešću kojima je potrebna kronična hemodijaliza bio je približno dvostruko veći nego u zdravih dobrovoljaca.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jedne doze od 20 mg rabeprazola u bolesnika s kroničnim blagim do umjereno teškim poremećajem funkcije jetre, AUC se udvostručio, a poluvrijeme rabeprazola povećalo se 2 – 3 puta, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Ipak, nakon 7 dana primjene doze od 20 mg na dan, AUC se povećao samo 1,5 puta, a C_{\max} samo 1,2 puta. Poluvrijeme rabeprazola u bolesnika s poremećajem funkcije jetre iznosilo je 12,3 sata u usporedbi s 2,1 sat u zdravih dobrovoljaca. Farmakodinamički odgovor (želučana pH kontrola) u obje skupine bio je klinički usporediv.

Starije osobe

Eliminacija rabeprazola bila je nešto smanjena u starijih osoba. Nakon 7 dana primjene rabeprazolnatrija u dozi od 20 mg na dan, AUC se približno udvostručio, C_{\max} se povećao za 60 %, a $t_{1/2}$ se povećalo za približno 30 %, u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima. Ipak, nije bilo podataka o nakupljanju rabeprazola.

CYP2C19 polimorfizam

Nakon 7 dana primjene rabeprazola u dozi od 20 mg na dan, CYP2C19 spori metabolizatori imali su AUC i $t_{1/2}$ koji su bili približno 1,9 i 1,6 puta veći od odgovarajućih parametara ekstenzivnih metabolizatora, dok se C_{\max} povećao za samo 40 %.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički učinci primijećeni su samo kod izloženosti koje su bile dovoljno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što govori da je opasnost za primjenu u ljudi zanemariva, s obzirom na podatke dobivene ispitivanjem na životinjama.

Rezultati ispitivanja mutagenosti bili su nepouzdati. Testovi u staničnoj liniji mišjeg limfoma bili su pozitivni, međutim *in vivo* mikronukleusi i *in vivo* i *in vitro* testovi reparacije DNA bili su negativni. Ispitivanja kancerogenosti nisu pokazala poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kalcijev hidroksid

manitol

hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana

natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete:

hipromeloza

talk

Želučanootporna ovojnica tablete:

hipromelozaftalat

dibutylsebakat

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

titanijev dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ares 10 mg

14 želučanootpornih tableta u (Al/Al) blisteru sa sredstvom za sušenje

28 želučanootpornih tableta u (Al/Al) blisteru sa sredstvom za sušenje

Ares 20 mg

14 želučanootpornih tableta u (Al/Al) blisteru sa sredstvom za sušenje

28 želučanootpornih tableta u (Al/Al) blisteru sa sredstvom za sušenje

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ares 10 mg: HR-H-894184224

Ares 20 mg: HR-H-380793110

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.06.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. srpnja 2023.