# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolpras, 10 mg, tabletki dojelitowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa produktu leczniczego Zolpras zawiera 10 mg rabeprazolu sodowego, co odpowiada 9,42 mg rabeprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

10 mg: tabletka dojelitowa w kolorze różowym, obustronnie wypukła, o eliptycznym kształcie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki produktu leczniczego Zolpras są wskazane w leczeniu:

- czynnej choroby wrzodowej dwunastnicy
- czynnej łagodnej choroby wrzodowej żołądka
- w leczeniu objawów choroby refluksowej przełyku (ang. gastro-oesophageal reflux disease, choroby refluksowej przełyku, GORD) z nadżerką lub wrzodami
- w długotrwałym leczeniu choroby refluksowej przełyku (leczenie podtrzymujące)
- w leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (leczenie objawowe)
- w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona
- w połączeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji *Helicobacter pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową. Patrz punkt 4.2.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

***Pacjenci dorośli/ pacjenci w podeszłym wieku***

*Czynna choroba wrzodowa dwunastnicy i czynna łagodna choroba wrzodowa żołądka:* Zalecana dawka doustna zarówno w czynnej chorobie wrzodowej dwunastnicy, jak i w czynnej łagodnej chorobie wrzodowej żołądka wynosi 20 mg raz na dobę, przyjmowana rano.

U większości pacjentów wyleczenie czynnej choroby wrzodowej dwunastnicy następuje w ciągu czterech tygodni. Jednak u niektórych pacjentów w celu wyleczenia konieczne może być kontynuowanie leczenia przez kolejne cztery tygodnie. U większości pacjentów wyleczenie czynnej łagodnej choroby wrzodowej żołądka następuje w ciągu sześciu tygodni. Jednak, u niektórych pacjentów w celu wyleczenia konieczne może być kontynuowanie leczenia przez kolejnych sześć tygodni.

*Choroba refluksowa przełyku z nadżerką lub wrzodami w przebiegu:* Zalecana dawka doustna w tej chorobie wynosi 20 mg raz na dobę przez cztery do ośmiu tygodni.

*Długotrwałe leczenie choroby refluksowej przełyku (leczenie podtrzymujące):* W długotrwałym leczeniu stosuje się dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Zolpras wynoszącą 20 mg lub 10 mg raz na dobę, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

*Objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (leczenie objawowe):* 10 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia błony śluzowej przełyku.
W przypadku nie osiągnięcia kontroli objawów w ciągu czterech tygodni, pacjenta należy poddać dalszym badaniom diagnostycznym. Po ustąpieniu objawów, dalszą kontrolę objawów można uzyskać stosując doraźnie 10 mg raz na dobę, w razie konieczności.

*Zespół Zollingera-Ellisona:* Zalecana dawka początkowa u dorosłych pacjentów wynosi 60 mg raz na dobę. Biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjenta dawkę można zwiększyć do 120 mg na dobę. Można podawać pojedyncze dawki dobowe do 100 mg na dobę. Podawanie 120 mg może wymagać stosowania dawki podzielonej, 60 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo istnieją wskazania kliniczne.

*Eradykacja H. pylori:* U pacjentów z zakażeniem *H. pylori* należy przeprowadzić eradykację tego zakażenia. Zaleca się stosowanie przedstawionego poniżej schematu leczenia przez 7 dni.

Rabeprazol 20 mg dwa razy na dobę + klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę i amoksycylina 1 g dwa razy na dobę.

We wskazaniach wymagających dawkowania raz na dobę zaleca się stosowanie tabletek produktu leczniczego Zolpras rano, przed jedzeniem i chociaż nie wykazano żadnego wpływu pory dnia ani spożywanych posiłków na leczenie rabeprazolem w postaci soli sodowej, ten schemat ułatwi przestrzeganie leczenia.

Pacjentów należy uprzedzić, że tabletek produktu leczniczego Zolpras nie należy żuć ani rozgniatać, należy je połykać w całości.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Stosowanie produktu Zolpras u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.4.

***Dzieci***

Produkt leczniczy Zolpras nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża.
- Karmienie piersią.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zolpras należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie rabeprazolem sodowym łagodzi objawy i może uniemożliwić rozpoznanie choroby nowotworowej żołądka lub przełyku.

Należy regularnie obserwować pacjentów leczonych długotrwale (w szczególności, gdy leczenie trwa ponad rok).

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości krzyżowej z innymi inhibitorami pompy protonowej lub podstawionymi benzoimidazolami.

Pacjentów należy uprzedzić, że tabletek produktu leczniczego Zolpras nie należy żuć ani rozgniatać, należy je połykać w całości.

Produkt Zolpras nie jest zalecany do stosowania u dzieci z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki nieprawidłowego składu krwi (trombocytopenia i neutropenia). W większości przypadków, gdy nie można było określić innej przyczyny, przebiegały one bez powikłań, a objawy ustępowały po odstawieniu leczenia rabeprazolem.

W badaniach klinicznych, jak również po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, obserwowano zaburzenia dotyczące enzymów wątrobowych. W większości przypadków, gdy nie można było określić innej przyczyny, przebiegały one bez powikłań, a objawy ustępowały po odstawieniu leczenia rabeprazolem.

W porównaniu do innych pacjentów w tym samym wieku i tej samej płci, w badaniach z udziałem pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie obserwowano znaczących działań niepożądanych. Jednak ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania rabeprazolu w leczeniu pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, zaleca się ostrożność po raz pierwszy wprowadzając leczenie produktem leczniczym Zolpras u tych pacjentów.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z rabeprazolem (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z powodu innych środków, w tym inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość bakterii żołądkowych normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego przez bakterie *Salmonella* i *Campylobacter.*

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Rabeprazol sodowy powoduje całkowite i długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mogą wystąpić interakcje ze związkami, których wchłanianie jest zależne od pH. Jednoczesne podawanie rabeprazolu sodowego z ketokonazolem lub itrakonazolem może powodować znaczące zmniejszenie stężeń leków przeciwgrzybiczych w osoczu. Dlatego też, konieczne może być obserwowanie pacjentów, gdy istnieje konieczność dostosowania dawki w trakcie jednoczesnego podawania ketokonazolu lub itrakonazolu z rabeprazolem.

W badaniach klinicznych leki zobojętniające kwas solny w żołądku były stosowane jednocześnie z rabeprazolem i w badaniu dotyczącym ewentualnego wzajemnego oddziaływania tych leków nie stwierdzono interakcji z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku podawanymi w postaci płynnej.

Jednoczesne podawanie atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru w dawce 10 mg z omeprazolem (40 mg raz na dobę) lub atazanawiru w dawce 400 mg z lanzoprazolem (60 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom prowadziło do znaczącego zmniejszenia narażenia na atazanawir. Wchłanianie atazanawiru jest zależne od pH. Chociaż nie przeprowadzono odpowiednich badań, podobnych rezultatów należy oczekiwać w przypadku inhibitorów pompy protonowej (IPP). Dlatego też leków z grupy IPP, w tym rabeprazolu, nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Ciąża i laktacja

*Ciąża*
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rabeprazolu u ciężarnych kobiet. Badania dotyczące wpływu na reprodukcję przeprowadzone u szczurów i królików nie wykazały zaburzeń płodności ani uszkodzenia płodu na skutek stosowania rabeprazolu sodowego, chociaż u szczurów substancja w niewielkim stopniu przenikała przez barierę łożyska. Produkt leczniczy Zolpras jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

*Laktacja*
Nie wiadomo, czy rabeprazol sodowy przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet karmiących piersią. Jednak w badaniach na szczurach stwierdzono, że rabeprazol sodowy przenika do mleka samic. Dlatego też produktu leczniczego Zolpras nie wolno stosować w okresie karmienia piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych oraz profilu działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Zolpras zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania urządzeń mechanicznych. Jeżeli jednak wystąpią zaburzenia zdolności szybkiego reagowania z powodu senności, zaleca się unikanie kierowania pojazdami i obsługiwania skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane w trakcie kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem rabeprazolu to: zawroty głowy, biegunka, ból brzucha, astenia, wzdęcia, oddawanie wiatrów, wysypka i suchość błon śluzowych jamy ustnej. W większości działania niepożądane obserwowane w takcie badań klinicznych były łagodne lub umiarkowane i przemijające.

Następujące działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Ich częstość występowania została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| **Częstość**<br><br>**Klasyfikacja układów i narządów** | **Często** | **Niezbyt często** | **Rzadko** | **Bardzo rzadko** | **Nieznana** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | zakażenie | | | | |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza, | | |
| **Zaburzenia układu** | | | nadwrażliwość [1,2] | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **immunologicznego** | | | | | |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | anoreksja | | hiponatremia |
| **Zaburzenia psychiczne** | bezsenność, | nerwowość, | depresja | | splątanie |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | ból głowy, zawroty głowy | senność | | | |
| **Zaburzenia oka** | | | zaburzenia widzenia | | |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | | | obrzęk obwodowy |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | kaszel, zapalenie gardła, nieżyt nosa | zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok | | | |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów | niestrawność, suchość błon śluzowych jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu | nieżyt żołądka, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku | | |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | zapalenie wątroby, żółtaczka, encefalopatia wątrobowa[3] | | |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | wysypka rumień[2] | świąd, nadmierna potliwość, reakcje pęcherzowe[2] | rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona | |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | nieswoisty ból, bóle pleców | bóle mięśni, skurcze nóg, bóle stawów | | | |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | zakażenia układu moczowego | śródmiąższowe zapalenie nerek | | |
| **Zaburzenia** | | | | | ginekomastia |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **układu rozrodczego i piersi** | | | | | |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | astenia, objawy przypominające grypę | ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka | | | |
| **Badania diagnostyczne** | | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[3] | zwiększenie masy ciała | | |

[1] W tym obrzęk twarzy, niedociśnienie tętnicze i duszność.

[2] Rumień, reakcje pęcherzowe i reakcje nadwrażliwości zazwyczaj ustępowały po odstawieniu leku.

[3] Rzadkie przypadki encefalopatii wątrobowej obserwowano u pacjentów, u których chorobą podstawową była marskość wątroby. W leczeniu pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność po raz pierwszy wprowadzając leczenie produktem leczniczym Zolpras u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

### 4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące świadomego lub przypadkowego przedawkowania jest ograniczone. Maksymalna ustalona ekspozycja na lek nie przekraczała 60 mg dwa razy na dobę, lub 160 mg raz na dobę. Działania niepożądane są zazwyczaj minimalne, odpowiadające znanemu profilowi działań niepożądanych oraz ustępujące bez dalszej interwencji lekarskiej. Nie jest znana swoista odtrutka. Rabeprazol sodowy w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego nie podlega dializowaniu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i ogólnie podtrzymujące czynności życiowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu choroby wrzodowej i chorobie refluksowej przełyku, inhibitory pompy protonowej.

Kod ATC: A02B C04

*Mechanizm działania:* Rabeprazol sodowy należy do grupy związków hamujących wydzielanie soku żołądkowego, grupy podstawionych benzoimidazoli, które nie wykazują działania antycholinergicznego ani właściwości antagonistycznych w stosunku do receptorów histaminowych $H_2$, ale hamują wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez swoiste hamowanie enzymu H+/K+-ATPazy (kwas lub pompa protonowa). Działanie jest zależne od dawki i prowadzi do zahamowania zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego, niezależnie od bodźca. Badania na zwierzętach wykazują, że rabeprazol sodowy po podaniu szybko znika zarówno z osocza, jak i błony śluzowej żołądka. Jako słaba zasada, rabeprazol jest szybko wchłaniany po podaniu niezależnie od wielkości dawki i osiąga duże stężenie w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych. Rabeprazol jest przekształcany do postaci czynnego sulfenamidu poprzez przyłączenie protonu a następnie reaguje z dostępnymi resztami cysteinowymi pompy protonowej.

*Działanie przeciwwydzielnicze:* Początek działania przeciwwydzielniczego po podaniu doustnym dawki 20 mg rabeprazolu sodowego występuje w ciągu godziny, a maksymalne działanie występuje w ciągu dwóch do czterech godzin. Zahamowanie podstawowego i stymulowanego pokarmem wydzielania kwasu po 23 godzinach od podania pierwszej dawki rabeprazolu sodowego wynosi odpowiednio 69% i 82% a działanie utrzymuje się do 48 godzin. Hamujące działanie rabeprazolu sodowego na wydzielanie kwasu nieznacznie wzrasta podczas wielokrotnego dawkowania raz na dobę, osiągając stan równowagi hamowania po trzech dniach. Po odstawieniu leku aktywność wydzielnicza powraca do prawidłowych wartości w ciągu 2 do 3 dni.

*Wpływ na aktywność gastryny w surowicy krwi:* W badaniach klinicznych pacjentom podawano raz na dobę 10 lub 20 mg rabeprazolu sodowego przez okres do 43 miesięcy. Stężenie gastyny w surowicy krwi wzrastało w ciągu pierwszych 2 do 8 tygodni, co odzwierciedlało hamujący wpływ na wydzielanie kwasu i pozostawało na stałym poziomie podczas kontynuacji leczenia. Wartości gastryny powracały do poziomu sprzed leczenia zwykle po 1 do 2 tygodni od zakończenia leczenia. Próbki z biopsji żołądka z okolic antrum i dna żołądka pobrane od ponad 500 pacjentówotrzymujących rabeprazol lub porównywalne leczenie przez okres do 8 tygodni nie wykazały zmian histologicznych komórek enterochromatofilnych (ECL), zmiany nasilenia zapalenia błony śluzowej żołądka, występowania zanikowego nieżytu żołądka, metaplazji jelitowej lub rozprzestrzenienia się zakażenia *H. pylori*. U ponad 250 pacjentów kontynuujących leczenie przez okres 36 miesięcy nie stwierdzono znaczących zmian w porównaniu ze stanem początkowym.

*Inne działania:* Dotychczas nie stwierdzono układowego działania rabeprazolu sodowego na OUN, układ sercowo-naczyniowy ani układ oddechowy. Rabeprazol sodowy podawany przez 2 tygodnie w dawkach doustnych wynoszących 20 mg nie miał wpływu na czynność tarczycy, metabolizm węglowodanów ani stężenia krążącego hormonu przytarczyc, kortyzolu, estrogenu, testosteronu, prolaktyny, cholecystokininy, sekretyny, glukagonu, hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH), reniny, aldosteronu ani somatotropiny.

Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że rabeprazol sodowy nie powoduje klinicznie znaczących interakcji z amoksycyliną. Rabeprazol nie ma negatywnego wpływu na stężenia amoksycyliny ani klarytromycyny w osoczu, gdy są podawane jednocześnie w celu eradykacji zakażenia *H. pylori* górnego odcinka przewodu pokarmowego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* Produkt leczniczy Zolpras ma postać tabletek dojelitowych (opornych na działanie kwasu solnego w żołądku) zawierających rabeprazol sodowy. Taka postać leku jest konieczna ze względu na fakt, iż rabeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu. Dlatego wchłanianie rabeprazolu rozpoczyna się, gdy tylko tabletka opuści żołądek. Wchłanianie jest gwałtowne, a maksymalne stężenie rabeprazolu w osoczu występuje po około 3,5 godzinach po podaniu dawki 20 mg. Maksymalne stężenie rabeprazolu w osoczu ($C_{max}$) i AUC mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg. Całkowita dostępność biologiczna rabeprazolu po podaniu doustnej dawki 20 mg (w porównaniu do podania dożylnego) wynosi około 52% ze względu na znaczny metabolizm pierwszego przejścia. Ponadto, dostępność biologiczna nie wzrasta podczas wielokrotnego podawania preparatu. U zdrowych ochotników okres półtrwania wynosi około jednej godziny (w zakresie od 0,7 do 1,5 godziny), a całkowity klirens w organizmie szacuje się na 283 ± 98 ml/min. Nie wystąpiły interakcje o znaczeniu klinicznym z pokarmem. Ani pokarm ani pora podawania leku nie mają wpływu na wchłanianie rabeprazolu sodowego.

*Dystrybucja:* Rabeprazol wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 97%.

*Metabolizm i wydalanie:* Rabeprazol sodowy, tak jak i inne związki należące do grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP), jest metabolizowany przy udziale cytochromu P450 (CYP450) układu metabolizującego leki w wątrobie. Badania *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazały, że rabeprazol sodowy jest metabolizowany przez izoenzymy CYP450 (CYP2C19 i CYP3A4). W tych badaniach, przy stężeniu spodziewanym u ludzi rabeprazol nie indukował ani nie hamował CYP3A4; i chociaż nie zawsze w badaniach *in vitro* można przewidzieć wyniki badań *in vivo*, wyniki te

wskazują, że nie należy się spodziewać interakcji między rabeprazolem i cyklosporyną. U ludzi głównymi metabolitami osoczowymi są tioeter (M1) i kwas karboksylowy (M6) a sulfon (M2), demetylotioeter (M4) i sprzężony kwas merkaptomoczowy (M5) stanowią metabolity o mniejszym znaczeniu obserwowane przy mniejszych stężeniach. Jedynie metabolit demetylowy (M3) ma niewielkie działanie przeciwwydzielnicze, ale jest nieobecny w osoczu.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg rabeprazolu sodowego znakowanej izotopem $^{14}C$ w moczu nie wykryto leku w postaci niezmienionej. Około 90% dawki było wydalane z moczem głównie w postaci dwóch metabolitów: sprzężonego z kwasem merkaptomoczowym (M5) i kwasu karboksylowego (M6), a także w postaci dwóch nieznanych metabolitów. Pozostałą część dawki wykryto w kale.

*Płeć:* Po jednorazowym podaniu dawki 20 mg rabeprazolu nie stwierdzono istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych u obu płci po uwzględnieniu masy ciała i wzrostu.

*Zaburzenie czynności nerek:* U pacjentów ze stabilną krańcową niewydolnością nerek, wymagających podtrzymującej hemodializy (klirens kreatyniny ≤ 5 ml/min/1,73 $m^2$), dystrybucja rabeprazolu była bardzo podobna do obserwowanej u zdrowych ochotników. Wartości AUC i $C_{max}$ u tych pacjentów były o około 35% mniejsze w porównaniu do odpowiednich parametrów u zdrowych ochotników. Średni okres półtrwania rabeprazolu wynosił 0,82 godzin u zdrowych ochotników, 0,95 godzin u pacjentów w trakcie hemodializy oraz 3,6 godzin po hemodializie. Klirens leku u pacjentów z chorobami nerek, wymagających hemodializy podtrzymującej życie, był około dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników.

*Zaburzenia czynności wątroby:* Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg rabeprazolu pacjentom z lekkimi do umiarkowanych przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono dwukrotne zwiększenie wartości AUC oraz 2-3-krotne wydłużenie okresu półtrwania rabeprazolu w porównaniu do zdrowych ochotników. Jednak po podawaniu dawki 20 mg na dobę przez okres 7 dni wartość AUC wzrosła jedynie 1,5-krotnie a $C_{max}$ jedynie 1,2-krotnie. Okres półtrwania rabeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosił 12,3 godziny w porównaniu do 2,1 godzin u zdrowych ochotników. Odpowiedź farmakodynamiczna (kontrola pH w żołądku) w obu grupach była podobna pod względem klinicznym.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Prędkość wydalania rabeprazolu nieznacznie się zmniejszyła u pacjentów w podeszłym wieku. Po 7 dniach podawania 20 mg rabeprazolu sodowego na dobę stwierdzono 2-krotne zwiększenie wartości AUC, wartość $C_{max}$ wzrosła o 60% a okresu półtrwania o około 30% w porównaniu do młodych zdrowych ochotników. Nie stwierdzono jednak kumulacji rabeprazolu.

*Polimorfizm CYP2C19:* Po podawaniu rabeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez 7 dni u osób z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2C19 stwierdzono AUC i okresy półtrwania wynoszące odpowiednio około 1,9 i 1,6 razy większe niż u osób z szybkim metabolizmem, natomiast wartość $C_{max}$ wzrosła jedynie o 40%.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zaburzenia, które nie miały znaczenia klinicznego wykazano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co oznacza, że biorąc pod uwagę wyniki badań na zwierzętach, zagrożenie dla ludzi jest minimalne.

Wyniki badań dotyczących działania mutegennego były niejednoznaczne. Wyniki badań na komórkach chłoniaka u myszy były dodatnie, natomiast wyniki testów mikrojądrowych *in vivo* oraz badań *in vivo* i *in vitro* dotyczących naprawy DNA były ujemne. Badania dotyczące działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

***Rdzeń tabletki:***
Powidon
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Magnezu tlenek, lekki
Mannitol
Magnezu stearynian

***Otoczka:***
Etyloceluloza
Magnezu tlenek lekki

***Otoczka dojelitowa:***
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer
Talk
Polisorbat 80
Sodu laurylosiarczan
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek, żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

18 miesięcy

## 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik na tabletki: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/OPA/PVC/Aluminium)
Pojemnik na tabletki (HDPE) z plastikowym zamknięciem (LDPE) i środkiem pochłaniajacym wilgoć.

*Wielkości opakowań:*
Blistry: 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98 i 100 tabletek,
Pojemniki na tabletki: 30, 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alchemia Limited
5th Floor, 86 Jermyn Street
London SW1Y 6AW
Wielka Brytania

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17910

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 24.02.2011r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 24.02.2011r.