

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ventiprax, 10 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 10 mg soli sodowej rabeprazolu (*Rabeprazolum natricum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ventiprax jest wskazany w:

- leczeniu czynnego wrzodu dwunastnicy
- leczeniu czynnego łagodnego wrzodu żołądka
- leczeniu objawowej choroby refluksowej przełyku (ang. gastro-oesophageal reflux disease, choroby refluksowej przełyku, GORD) z występowaniem nadżerek lub wrzodów
- długotrwałym leczeniu choroby refluksowej przełyku (leczenie podtrzymujące)
- objawowym leczeniu umiarkowanej i bardzo ciężkiej postaci choroby refluksowej przełyku
- leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona
- eradykacji *Helicobacter pylori* u pacjentów z wrzodem trawiennym, w skojarzeniu z lekami przeciwbakteryjnymi według odpowiedniego schematu (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/osoby w podeszłym wieku

Czynny wrzód dwunastnicy i czynny łagodny wrzód żołądka

Zalecana dawka doustna stosowana w leczeniu czynnego wrzodu dwunastnicy oraz w leczeniu czynnego łagodnego wrzodu żołądka wynosi 20 mg raz na dobę, rano.

U większości pacjentów z czynnym wrzodem dwunastnicy wyleczenie następuje w ciągu czterech tygodni, jednak u niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia przez następne cztery tygodnie. U większości pacjentów z czynnym łagodnym wrzodem żołądka wyleczenie następuje w ciągu sześciu tygodni, choć u niektórych pacjentów do całkowitego wyleczenia wrzodu konieczne może być kontynuowanie leczenia przez dodatkowe sześć tygodni.

Choroba refluksowa przełyku z występowaniem nadżerek lub wrzodów

Zalecana dawka doustna wynosi 20 mg raz na dobę przez cztery do ośmiu tygodni.

Długotrwałe leczenie choroby refluksowej przełyku (leczenie podtrzymujące)

W leczeniu długotrwałym stosuje się dawkę podtrzymującą produktu Ventiprax 20 mg lub 10 mg raz na dobę, w zależności od reakcji pacjenta.

Objawowe leczenie umiarkowanych do bardzo ciężkich postaci choroby refluksowej przełyku
U pacjentów bez zapalenia przełyku 10 mg raz na dobę. Jeśli w ciągu czterech tygodni nie uzyska się kontroli objawów, pacjenta należy poddać dalszym badaniom diagnostycznym. Po ustąpieniu objawów dalszą kontrolę objawów można uzyskać stosując schemat leczenia „na żądanie”, polegający na przyjmowaniu w razie konieczności 10 mg raz na dobę.

Zespół Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 60 mg, raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 120 mg na dobę w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Można podawać pojedyncze dawki do 100 mg na dobę. W przypadku dawki 120 mg może być konieczne podawanie jej w dawkach podzielonych, 60 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak jest to wskazane klinicznie.

Eradykacja H. pylori

U pacjentów z zakażeniem *H. pylori* należy zastosować leczenie eradykacyjne. Zalecane jest następujące, 7-dniowe leczenie skojarzone:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna. Stosowanie produktu Ventiprax w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.4.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu Ventiprax u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

We wskazaniach, w których konieczne jest przyjmowanie produktu Ventiprax raz na dobę, tabletki należy przyjmować rano, przed śniadaniem. Wprawdzie nie wykazano żadnego wpływu ani pory dnia, ani jednoczesnego spożywania posiłków na działanie rabeprazolu sodowego, jednak taki schemat przyjmowania ułatwia dobrą współpracę pacjenta.

Pacjentów należy poinstruować, aby połykali tabletki Ventiprax w całości, bez żucia lub rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Ventiprax jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na sól sodową rabeprazolu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Stosowanie produktu Ventiprax jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowa reakcja organizmu na leczenie rabeprazolem sodowym nie wyklucza istnienia choroby nowotworowej żołądka lub przełyku, dlatego też przed rozpoczęciem leczenia produktem Ventiprax należy wykluczyć możliwość istnienia choroby nowotworowej.

Należy regularnie obserwować pacjentów leczonych długotrwale (zwłaszcza przyjmujących lek przez ponad rok).

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (ponad 1 rok) mogą umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamania o 10-40%. Przyczyną tego wzrostu mogą być w niektórych przypadkach inne czynniki ryzyka. Pacjentom zagrożonym osteoporozą należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także podawać odpowiednie ilości witaminy D i wapnia.

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

Pacjentów należy poinformować, że tabletki Ventiprax należy połykać w całości, bez żucia lub rozgryzania.

Nie zaleca się stosowania produktu Ventiprax u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu o dyskrazji krwi (małopłytkowość i neutropenia). W większości przypadków, w których nie można było znaleźć innej etiologii, zdarzenia te nie miały powikłań i ustępowały po przerwaniu leczenia rabeprazolem.

W badaniach klinicznych i po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie rabeprazolu do obrotu notowano zaburzenia dotyczące enzymów wątrobowych. W większości przypadków, w których nie można było znaleźć innej etiologii, zdarzenia te nie miały powikłań i ustępowały po przerwaniu leczenia rabeprazolem.

W badaniach z udziałem pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych w porównaniu z innymi pacjentami w tym samym wieku i tej samej płci. Jednak ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Ventiprax w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się szczególną ostrożność w początkowym okresie leczenia tych pacjentów.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z produktem Ventiprax (patrz punkt 4.5).

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak rabeprazol sodowy, przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok) notowano ciężką hipomagnezemię. Może się ona manifestować ciężkimi objawami (takimi jak uczucie zmęczenia, tężyżka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca), które czasem pojawiają się niepostrzeżenie i które można przeoczyć. U większości pacjentów hipomagnezemia wyrównywała się po podaniu magnezu i przerwaniu stosowania inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy otrzymują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną bądź lekami powodującymi hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), lekarze powinni rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rabeprazol sodowy powoduje całkowite i długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku. Może wystąpić interakcja z substancjami, których wchłanianie zależy od pH. Jednoczesne podawanie rabeprazolu sodowego z ketokonazolem lub itrakonazolem może powodować znaczące zmniejszenie stężenia leków przeciwgrzybiczych w osoczu. Dlatego może być konieczne kontrolowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt Ventiprax i ketokonazol lub itrakonazol w celu określenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki leków.

W badaniach klinicznych podawano rabeprazol jednocześnie z lekami zobojętniającymi.

W szczegółowym badaniu interakcji lekowej nie stwierdzono oddziaływania rabeprazolu z lekami zobojętniającymi w postaci płynnej.

Jednoczesne podawanie atazanawiru (300 mg)/rytonawiru (100 mg) z omeprazolem (40 mg raz na dobę) lub atazanawiru (400 mg) z lanzoprazolem (60 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir. Wchłanianie atazanawiru zależy od pH. Wprawdzie nie zostało to zbadane, ale podobnego działania można oczekiwać podczas stosowania

innych inhibitorów pompy protonowej. Dlatego inhibitorów pompy protonowej, w tym rabeprazolu, nie należy stosować w skojarzeniu z atazanawirem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rabeprazolu u kobiet w ciąży.

Badania wpływu leku na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały zaburzeń płodności ani uszkodzenia płodów po podaniu soli sodowej rabeprazolu, chociaż u szczurów niewielka ilość substancji przenikała przez barierę łożyskową. Stosowanie produktu Ventiprax u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sól sodowa rabeprazolu przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet karmiących piersią. W badaniach na szczurach stwierdzono, że rabeprazol sodowy przenika mleka. Dlatego produktu Ventiprax nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych leku i profilu działań niepożądanych jest mało prawdopodobne, aby produkt Ventiprax zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jeśli jednak wystąpią zaburzenia koncentracji z powodu senności, zaleca się unikanie kierowania pojazdami czy obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas kontrolowanych badań klinicznych rabeprazolu były: ból głowy, biegunka, ból brzucha, astenia, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wysypka i suchość błony śluzowej jamy ustnej. Większość działań niepożądanych występujących w trakcie badań klinicznych była lekka lub umiarkowana oraz przemijająca.

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu notowano następujące działania niepożądane.

Częstości określono, jako występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość^{1,2}

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: jadłowstręt

Częstość nieznana: hiponatremia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: nerwowość

Rzadko: depresja

Częstość nieznana: splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: senność

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: obrzęki obwodowe

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa

Niezbyt często: zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wzdęcie

Niezbyt często: niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu

Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka, encefalopatia wątrobowa³

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niebyt często: wysypka, rumień²

Rzadko: świąd, pocenie się, reakcje pęcherzowe²

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: niespecyficzne bóle, ból pleców

Niezbyt często: bóle mięśni, kurcze nóg, bóle stawów, złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zakażenia dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, choroba grypopodobna

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych³

Rzadko: zwiększenie masy ciała

¹ W tym obrzęk twarzy, niedociśnienie tętnicze i duszność

² Rumień, reakcje pęcherzowe i reakcje nadwrażliwości zazwyczaj ustępują po przerwaniu leczenia.

³ U pacjentów z marskością wątroby rzadko donoszono o występowaniu encefalopatii wątrobowej. Lekarzowi doradza się ostrożność, jeśli rozpoczyna leczenie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produktem Ventiprax (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania leku jest ograniczone. Maksymalna przyjęta dawka nie przekraczała 60 mg dwa razy na dobę lub 160 mg

raz na dobę. Skutki są na ogół minimalne, odpowiadające znanemu profilowi działań niepożądanych i przemijają bez interwencji medycznej. Nie jest znana specyficzna odtrutka. Sól sodowa rabeprazolu jest w znacznym stopniu wiązana z białkami osocza, dlatego nie jest usuwana metodą dializy. Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej
Kod ATC: A02BC04

Mechanizm działania

Sól sodowa rabeprazolu należy do grupy związków o działaniu przeciwwydzielniczym, podstawionych benzoimidazoli. Rabeprazol nie wykazuje działania przeciwcholinergicznego ani właściwości antagonistycznych w stosunku do receptora H_2 , ale hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez swoiste hamowanie enzymu H^+/K^+-ATP -azy (pompy protonowej). Działanie jest zależne od dawki i prowadzi do hamowania zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego, niezależnie od bodźca. Badania na zwierzętach wskazują, że sól sodowa rabeprazolu po podaniu jest szybko eliminowana z osocza i błony śluzowej żołądka. Rabeprazol, jako słaba zasada, jest szybko wchłaniany po podaniu wszystkich dawek i osiąga duże stężenie w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych. Rabeprazol jest przekształcany do czynnego sulfenamidu przez przyłączenie protonu, a następnie reaguje z resztami cysteinowymi pompy protonowej.

Działanie przeciwwydzielnicze

Początek działania przeciwwydzielniczego po doustnym podaniu 20 mg soli sodowej rabeprazolu występuje w ciągu godziny. Maksymalne działanie hamujące występuje w ciągu 2 do 4 godzin. Zahamowanie podstawowego i stymulowanego pokarmem wydzielania kwasu solnego po 23 godzinach od podania pierwszej dawki soli sodowej rabeprazolu wynosi odpowiednio 69% i 82%. Działanie to utrzymuje się do 48 godzin. Działanie soli sodowej rabeprazolu hamujące wydzielanie kwasu nasila się nieznacznie podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę, osiągając stan równowagi hamowania po trzech dniach. Po odstawieniu leku aktywność wydzielnicza żołądka powraca do wartości fizjologicznych w ciągu 2 do 3 dni.

Wpływ na aktywność gastryny w surowicy

W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali raz na dobę 10 mg lub 20 mg soli sodowej rabeprazolu przez okres do 43 miesięcy. W ciągu pierwszych 2 do 8 tygodni stwierdzano zwiększanie aktywności gastryny w surowicy, co odzwierciedlało hamujące działanie rabeprazolu na wydzielanie kwasu. Podczas dalszego podawania leku aktywność gastryny w surowicy pozostawała na stałym poziomie. Aktywność gastryny powracała do wartości sprzed leczenia zwykle po 1 do 2 tygodni od zakończenia leczenia.

Próbki z biopsji żołądka (okolicy odźwiernikowej i dna) pobrane od ponad 500 pacjentów otrzymujących przez 8 tygodni rabeprazol lub lek porównawczy nie wykazały zmian w histologii komórek enterochromatofilnych (ECL), nasilenia zapalenia błony śluzowej żołądka, występowania nieżytego zapalenia żołądka, metaplastji jelitowej lub występowania zakażenia *H. pylori*. U ponad 250 pacjentów przyjmujących stale lek przez 36 tygodni nie stwierdzono istotnych zmian w porównaniu ze stanem początkowym.

Inne działania

Dotychczas nie stwierdzono ogólnoustrojowego działania rabeprazolu na ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy i układ oddechowy. Sól sodowa rabeprazolu podawana przez 2 tygodnie w dawce doustnej 20 mg nie ma wpływu na czynność tarczycy, metabolizm węglowodanów ani stężenia hormonu przytarczyc, kortyzolu, estrogenów, testosteronu, prolaktyny, cholecystokininy, sekretyny, glukagonu, hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH), reniny, aldosteronu lub somatropiny.

Badania u zdrowych ochotników wykazały brak znaczących klinicznie interakcji soli sodowej rabeprazolu z amoksycyliną. Rabeprazol nie wpływa ujemnie na stężenia w osoczu amoksycyliny lub klarytromycyny podczas jednoczesnego stosowania tych leków w celu leczenia eradykacyjnego zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* górnego odcinka przewodu pokarmowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ventiprax zawiera sól sodową rabeprazolu w postaci tabletek dojelitowych (opornych na kwas żołądkowy). Taka postać leku jest niezbędna, gdyż rabeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu. Dlatego wchłanianie rabeprazolu rozpoczyna się tylko po opuszczeniu żołądka przez tabletkę. Rabeprazol wchłaniany jest szybko, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 3,5 godziny od podania dawki 20 mg. Maksymalne stężenie rabeprazolu (C_{max}) oraz wartość AUC mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg. Całkowita biodostępność rabeprazolu po podaniu doustnym w dawce 20 mg (w porównaniu z podaniem dożylnym) wynosi około 52% ze względu na znaczny metabolizm rabeprazolu w wątrobie. Ponadto biodostępność nie zwiększa się podczas wielokrotnego podawania. U osób zdrowych okres półtrwania leku w osoczu wynosi około jednej godziny (w zakresie od 0,7 do 1,5 godziny). Szacuje się, że całkowity klirens w organizmie wynosi 283 ± 98 ml/min. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej interakcji z pokarmem. Ani pokarm, ani pora dnia podawania leku nie mają wpływu na wchłanianie soli sodowej rabeprazolu.

Dystrybucja

Rabeprazol wiąże się z białkami krwi w około 97%.

Metabolizm i wydalanie

Sól sodowa rabeprazolu, podobnie jak inne leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, metabolizowana jest przez cytochrom P450 (CYP450) należący do wątrobowego układu metabolizującego leki. Badania *in vitro* ludzkich wątrobowych enzymów mikrosomalnych wskazują, że sól sodowa rabeprazolu jest metabolizowana przez izoenzymy CYP450 (CYP2C19 i CYP3A4). W tych badaniach rabeprazol w oczekiwanych stężeniach w osoczu ani nie indukował, ani nie hamował aktywności CYP3A4. Chociaż badania *in vitro* nie zawsze prognozują stan *in vivo*, ale wyniki badań wskazują, że nie istnieją interakcje między rabeprazolem i cyklosporyną. U ludzi głównymi metabolitami obecnymi w osoczu są tioeter (M1) i kwas karboksylowy (M6), a w mniejszych stężeniach stwierdza się występowanie sulfonu (M2), demetylotioeteru (M4) oraz związku sprzężonego z kwasem merkapturowym (M5). Jedynie metabolit demetylowy (M3) ma małą aktywność przeciwwydzielniczą, ale nie występuje w osoczu.

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg soli sodowej rabeprazolu znakowanej izotopem ^{14}C , w moczu nie wykryto niezmienionego leku. Około 90% dawki było wydalone w moczu głównie w postaci dwóch metabolitów: sprzężonego z kwasem merkapturowym (M5) oraz kwasu karboksylowego (M6), a także w postaci dwóch innych nieokreślonych metabolitów. Pozostałą część dawki wykryto w kale.

Płeć

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg nie stwierdzono istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych leku u obu płci, po uwzględnieniu masy ciała i wzrostu.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze stabilną, schyłkową niewydolnością nerek, wymagających podtrzymującej przy życiu hemodializy (klirens kreatyniny ≤ 5 ml/min/1,73 m² pc.) dystrybucja rabeprazolu była bardzo podobna do obserwowanej u zdrowych ochotników. Wartość AUC i C_{max} u tych pacjentów były o około 35% mniejsze w porównaniu z odpowiednimi parametrami u zdrowych ochotników. Średni okres półtrwania rabeprazolu wynosił 0,82 godziny u zdrowych ochotników, 0,95 godziny u pacjentów w czasie hemodializy oraz 3,6 godziny u pacjentów po dializie. 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 lekką do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością wątroby stwierdzono dwukrotne zwiększenie wartości AUC oraz 2 do 3 razy wydłużenie okresu półtrwania rabeprazolu w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednak podczas podawania dawki 20 mg przez 7 dni wartość AUC zwiększyła się jedynie 1,5-krotnie, a C_{max} jedynie 1,2-krotnie. Okres półtrwania rabeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 12,3 godziny w porównaniu z 2,1 godziny u zdrowych ochotników. Reakcja farmakodynamiczna (wpływ na pH w żołądku) w obu grupach była podobna pod względem klinicznym.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w wieku podeszłym szybkość wydalania rabeprazolu jest nieco mniejsza. Po 7 dniach podawania 20 mg soli sodowej rabeprazolu na dobę stwierdzono około dwukrotne zwiększenie wartości AUC, zwiększenie C_{max} o 60% oraz wydłużenie okresu półtrwania o około 30% w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami. Jednak nie stwierdzono kumulacji rabeprazolu.

Polimorfizm CYP2C19

Po podawaniu rabeprazolu w dawce 20 mg na dobę przez 7 dni wartość AUC oraz okresy półtrwania u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2C19 była odpowiednio 1,9 i 1,6 raza większa w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie z udziałem CYP2C19, natomiast C_{max} było zwiększone tylko o 40%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niekliniczne obserwowano jedynie po podaniu dawek wielokrotnie większych od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi, co oznacza, że biorąc pod uwagę wyniki badań na zwierzętach zagrożenie dla ludzi jest minimalne.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorotlenek

Mannitol

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Sodu stearylofumarat

Otoczka 1

Hypromeloza

Talk

Otoczka dojelitowa 2

Hypromelozy ftalan

Dibutyłu sebacynian

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające środek pochłaniający wilgoć.

5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 37, 50, 56, 60, 75, 90, 98, 100 i 120 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania stosowania produktu leczniczego

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17676

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

2011-01-20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-08-22