

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zulbex, 10 mg, tabletki dojelitowe

Zulbex, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zulbex, 10 mg, tabletki dojelitowe

Każda tabletki dojelitowa zawiera 10 mg rabeprazolu sodowego, co odpowiada 9,42 mg rabeprazolu.

Zulbex, 20 mg, tabletki dojelitowe

Każda tabletki dojelitowa zawiera 20 mg rabeprazolu sodowego, co odpowiada 18,85 mg rabeprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

10 mg: pomarańczowo-różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki dojelitowe ze ściętymi krawędziami, średnica tabletki około 5,7 mm

20 mg: jasnobrązowawożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki dojelitowe, średnica tabletki około 7,2 mm

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zulbex jest wskazany w:

- leczeniu czynnego owrzodzenia dwunastnicy,
- leczeniu czynnego łagodnego owrzodzenia żołądka,
- leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (ang. gastro-oesophageal reflux disease, GORD) z nadżerkami lub wrzodami,
- długotrwałym leczeniu choroby refluksowej przełyku,
- leczeniu objawowym umiarkowanej do bardzo ciężkiej choroby refluksowej przełyku (objawowy GORD),
- zespole Zollingera-Ellisona,
- eradykacji *Helicobacter pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową w skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli / osoby w podeszłym wieku:

Czynne owrzodzenie dwunastnicy i czynne, łagodne owrzodzenie żołądka: Zalecana dawka doustna zarówno dla czynnego owrzodzenia dwunastnicy jak i czynnego, łagodnego owrzodzenia żołądka wynosi 20 mg raz na dobę przyjmowana w godzinach porannych.

U większości pacjentów z czynnym owrzodzeniem dwunastnicy, wyleczenie następuje w ciągu czterech tygodni. Jednakże niektórzy pacjenci mogą wymagać dodatkowych czterech tygodni leczenia.

U większości pacjentów z czynnym, łagodnym owrzodzeniem żołądka, wyleczenie następuje w ciągu sześciu tygodni. Jednakże niektórzy pacjenci mogą wymagać kolejnych sześciu tygodni leczenia.

Choroba refluksowa przełyku (GORD) z nadżerkami lub wrzodami: Zalecana dawka doustna to 20 mg raz na dobę przez 4 do 8 tygodni.

Długotrwałe leczenie choroby refluksowej przełyku: W przypadku długotrwałego leczenia można stosować dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Zulbex 20 mg lub 10 mg raz na dobę, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Leczenie objawowe choroby refluksowej o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (objawowy GORD): 10 mg raz na dobę u pacjentów, u których wykluczono zapalenie przełyku. Jeśli objawy nie ustępują w ciągu czterech tygodni, pacjent powinien być poddany dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów można nadal kontrolować ich nawrót, stosując doraźnie dawkę 10 mg raz na dobę, według konieczności.

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. Jednorazowa dobową dawką wynosi do 100 mg. Dawka 120 mg może wymagać podawania w dwóch dawkach podzielonych po 60 mg. Leczenie należy kontynuować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Eradykacja H. pylori: Pacjenci powinni być poddani leczeniu eradykacyjnemu. Zaleca się stosowanie poniższego schematu przez 7 dni.

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie ma konieczności zmiany dawki.

Stosowanie produktu leczniczego Zulbex u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zulbex u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

W przypadku wskazań wymagających przyjmowania leku raz na dobę, produkt leczniczy Zulbex powinien być przyjmowany rano, przed posiłkiem. Mimo że nie wykazano, by pora dnia lub przyjmowanie pokarmu miały wpływ na aktywność rabeprazolu sodowego, takie stosowanie ułatwia prowadzenie terapii.

Należy poinformować pacjenta, że nie należy żuć ani kruszyć tabletek produktu leczniczego Zulbex. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Złagodzenie objawów po leczeniu rabeprazolem sodowym nie wyklucza obecności zmian nowotworowych w żołądku lub przełyku, dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zulbex należy wykluczyć tego typu zmiany.

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy długotrwale (szczególnie leczeni dłużej niż rok), powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

Nie można wykluczyć ryzyka reakcji nadwrażliwości krzyżowej w przypadku podstawionych benzimidazoli.

Należy poinformować pacjenta, że nie należy żuć ani kruszyć tabletek produktu leczniczego Zulbex. Tabletki należy połykać w całości.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zulbex u dzieci ze względu na brak doświadczeń dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Po wprowadzeniu do obrotu donoszono o występowaniu nieprawidłowego składu krwi (małopłytkowości oraz neutropenii). W większości przypadków, w których nie można było ustalić innej etiologii, dolegliwości były nieskomplikowane i ustępowały po przerwaniu leczenia rabeprazolem.

Podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano również przypadki nieprawidłowych wartości enzymów wątrobowych. W większości przypadków, w których nie można było ustalić innej etiologii, przebiegały one bez powikłań i ustępowały po przerwaniu leczenia rabeprazolem.

Nie odnotowano istotnych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania rabeprazolu w badaniu pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby w odniesieniu do pacjentów z grupy kontrolnej tej samej płci i w tym samym wieku. Jednakże, z powodu braku danych klinicznych dotyczących stosowania rabeprazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się dużą ostrożność w przypadku przepisywania po raz pierwszy produktu leczniczego Zulbex tym pacjentom.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z produktem leczniczym Zulbex (patrz punkt 4.5).

Leczenie inhibitorami pompy protonowej, w tym produktem leczniczym Zulbex, może zwiększać ryzyko zakażeń pokarmowych, takimi bakteriami jak *Salmonella*, *Campylobacter* oraz *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak rabeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwale lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi

rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Jednoczesne stosowanie z metotreksatem

Dane literaturowe wskazują, że jednoczesne stosowanie PPIs z metotreksatem (zwłaszcza podawanym w dużych dawkach; patrz informacje związane ze stosowaniem metotreksatu), może zwiększać stężenie w surowicy i wydłużać działanie metotreksatu i (lub) jego metabolitu, co może prowadzić do zatrucia metotreksatem. Dlatego też u niektórych pacjentów można rozważyć okresowe odstawienie PPI podczas stosowania dużych dawek metotreksatu.

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

Rabeprazol sodowy, podobnie jak wszystkie leki hamujące wytwarzanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) w następstwie hipo- lub a-chlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami organizmu lub czynnikami ryzyka zmniejszenia wchłaniania witaminy B₁₂ w przypadku długotrwałego leczenia lub, gdy wystąpią szczególne objawy kliniczne.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu leczniczego Zulbex. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Zulbex na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów przyjmujących rabeprazol, obserwowano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (CSZN), które może wystąpić w dowolnym momencie leczenia rabeprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

W przypadku podejrzenia CSZN należy przerwać stosowanie rabeprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rabeprazol sodowy powoduje znaczące i długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku. Może też wchodzić w interakcje z substancjami, których wchłanianie jest zależne od pH. Jednoczesne podawanie rabeprazolu sodowego z ketokonazolem lub itrakonazolem może znacznie zmniejszać stężenia tych leków przeciwwgrzybiczych w osoczu. Dlatego może być konieczne kontrolowanie pacjentów przyjmujących ketokonazol lub itrakonazol jednocześnie z produktem leczniczym Zulbex w celu ustalenia, czy należy dostosować dawkowanie.

W badaniach klinicznych interakcji z innymi lekami, rabeprazol był podawany jednocześnie z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku. Badania nie wykazały interakcji z płynnymi lekami

zobojętniającymi kwas solny w żołądku.

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie 300 mg atazanawiru i 10 mg rytonawiru z omeprazolem (w dawce 40 mg raz na dobę) lub atazanawiru (400 mg) z lansoprazolem (60 mg raz na dobę), powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir. Wchłanianie atazanawiru jest zależne od pH. Pomimo braku badań można przypuszczać, że podobne wyniki będą uzyskane w odniesieniu do innych inhibitorów pompy protonowej. Z tego powodu inhibitorów pompy protonowej, w tym rabeprazolu, nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.4).

Metotreksat

Opisy przypadków, opublikowane badania farmakokinetyki w populacji pacjentów oraz badania retrospektywne wskazują, że jednoczesne stosowanie PPIs z metotreksatem (zwłaszcza podawanym w dużych dawkach; patrz informacje związane ze stosowaniem metotreksatu), może zwiększać stężenie w surowicy i wydłużać działanie metotreksatu i (lub) jego metabolitu - hydroksymetotreksatu. Jednakże nie prowadzono udokumentowanych badań interakcji metotreksatu z PPIs.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rabeprazolu u kobiet w ciąży. Badania rozrodczości prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały negatywnego wpływu rabeprazolu sodowego na płodność ani na płód, mimo niewielkiego przechodzenia przez barierę łożyska zaobserwowanego u szczurów. Produkt leczniczy Zulbex jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania rabeprazolu sodowego do mleka kobiet karmiących piersią. Nie prowadzono badań u kobiet w okresie laktacji. Wiadomo jednak, że rabeprazol sodowy przenika do mleka samicy szczura. Z tego powodu nie należy stosować produktu leczniczego Zulbex w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o właściwości farmakodynamiczne oraz profil zdarzeń niepożądanych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Zulbex zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługę maszyn. Jeśli jednak wystąpi obniżenie koncentracji wywołane sennością, zaleca się powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów oraz obsługi skomplikowanych urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas kontrolowanych badań klinicznych rabeprazolu to: ból głowy, biegunka, ból brzucha, astenia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wysypka i suchość błony śluzowej jamy ustnej. Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych miała łagodny lub umiarkowany charakter oraz była przemijająca.

Poniższe działania niepożądane były zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów /narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość ^{1, 2}		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt		hiponatremia; hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	nerwowość	depresja		splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy	senność			
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia		
Zaburzenia naczyniowe					obrzęk obwodowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa	zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, polipy dna żołądka (łagodne)	dyspepsja, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu	zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku		mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie wątroby, żółtaczką, encefalopatia wątrobową ³		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, rumień ²	świąd, nadmierna potliwość, reakcje pęcherzowe ²	rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna	podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz

				naskórka, zespół Stevensa- Johnsona	punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle nieswoiste, bóle pleców	bóle mięśni, skurcze nóg, bóle stawów; złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych	Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia, objawy grypopodobne	ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka			
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ³	zwiększenie masy ciała		

¹ Obejmuje obrzęk twarzy, niedociśnienie tętnicze oraz duszność.

² Rumień, reakcje pęcherzowe oraz reakcje nadwrażliwości zazwyczaj ustępowały po przerwaniu leczenia.

³ U pacjentów z marskością wątroby odnotowano rzadkie przypadki encefalopatii wątrobowej. W przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dużą ostrożność przy przepisywaniu produktu leczniczego Zulbex po raz pierwszy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z celowym lub przypadkowym przedawkowaniem jest niewielkie. Maksymalna odnotowana ekspozycja nie była większa niż 60 mg dwa razy na dobę lub 160 mg raz na dobę. Skutki są zazwyczaj minimalne i odpowiadają znanemu profilowi zdarzeń niepożądanych. Zazwyczaj ustępują one bez konieczności interwencji medycznej. Specyficzne antidotum nie jest

znane. Rabeprazol sodowy bardzo silnie wiąże się z białkami i dlatego nie jest usuwany za pomocą dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach wydzielania kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej; kod ATC: A02BC04

Mechanizm działania

Rabeprazol sodowy należy do leków hamujących wydzielanie soku żołądkowego, z grupy podstawionych benzimidazoli. Rabeprazol sodowy nie wykazuje działania cholinolitycznego ani antagonistycznego wobec receptora H_2 . Hamuje wydzielanie kwasu solnego poprzez swoiste hamowanie aktywności H^+/K^+-ATP -azy (kwasu lub pompy protonowej). Stopień hamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego w żołądku, niezależnie od bodźca. Badania na zwierzętach wykazały, że po podaniu rabeprazolu sodowego następuje jego szybka eliminacja zarówno z osocza jak i błony śluzowej żołądka. Jako słaba zasada, rabeprazol jest szybko wchłaniany niezależnie od podanej dawki i gromadzi się w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych. Rabeprazol jest przekształcany do czynnej postaci sulfenamidu poprzez protonowanie, a następnie reaguje z dostępnymi resztami cysteinowymi pompy protonowej.

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie wydzielania kwasu solnego: Po podaniu doustnym rabeprazolu sodowego w dawce 20 mg, działanie zmniejszające wydzielanie kwasu pojawia się w ciągu godziny, przy czym maksymalne działanie następuje w ciągu od dwóch do czterech godzin. Hamowanie podstawowego oraz stymulowanego pokarmem wydzielania kwasu w ciągu 23 godzin od podania pierwszej dawki rabeprazolu sodowego wynosi odpowiednio 69% i 82%. Działanie hamujące wydzielanie kwasu utrzymuje się do 48 godzin. Hamowanie wydzielania kwasu zwiększa się nieco przy przyjmowaniu leku raz na dobę aż do uzyskania stanu równowagi hamowania po trzech dniach. Po odstawieniu leku aktywność wydzielnicza ulega normalizacji w ciągu 2 do 3 dni.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego spowodowana różnymi czynnikami, w tym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, takich jak rabeprazol, powoduje zwiększenie liczby bakterii w żołądku, które normalnie występują w przewodzie pokarmowym. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko zakażeń pokarmowych wywołanych bakteriami, takimi jak *Salmonella*, *Campylobacter* oraz *Clostridium difficile*.

Stężenie gastryny w surowicy: Podczas badań klinicznych, pacjentom podawano 10 mg lub 20 mg rabeprazolu sodowego raz na dobę przez okres do 43 miesięcy. Stężenie gastryny w surowicy zwiększało się w ciągu pierwszych 2 do 8 tygodni, odzwierciedlając działanie ograniczające wydzielanie kwasu solnego w żołądku i utrzymało się na stałym poziomie w trakcie trwania leczenia. Stężenia gastryny wracały do stężenia sprzed rozpoczęcia leczenia zazwyczaj w ciągu 1 do 2 tygodni od przerwania leczenia.

Próbki pobrane w biopsji z okolicy antrum i dna żołądka od ponad 500 pacjentów przyjmujących rabeprazol lub lek porównywalny przez okres do 8 tygodni nie wykazały zmian histologicznych w komórkach ECL, w stopniu zapalenia błony śluzowej żołądka, występowaniu zanikowego zapalenia żołądka, metaplastji jelitowej oraz rozprzestrzenienia się zakażenia *H. pylori*. Po 36 miesiącach ciągłego leczenia u około 250 pacjentów nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w odniesieniu do wartości początkowych.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi, stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również

zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Inne działanie: Jak dotąd nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania rabeprazolu sodowego na ośrodkowy układ nerwowy, układ krążenia i układ oddechowy. Rabeprazol sodowy podawany doustnie w dawce 20 mg przez 2 tygodnie nie miał wpływu na czynność tarczycy, metabolizm węglowodanów ani na stężenie krążącego hormonu: przytarczyc, kortyzolu, estrogeny, testosteronu, prolaktyny, cholecystokininy, sekretyny, glukagonu, hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH), reniny, aldosteronu lub somatotropiny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że interakcje rabeprazolu sodowego z amoksycyliną nie są klinicznie istotne. Rabeprazol nie ma ujemnego wpływu na stężenie amoksycyliny czy klarytromycyny w przypadku jednoczesnego podawania w zakażeniu górnego przewodu pokarmowego przez *H. pylori*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Zulbex występuje w postaci tabletek dojelitowych (z otoczką odporną na działanie kwasu solnego w żołądku) zawierających rabeprazol sodowy. Taka postać leku wynika z faktu, że rabeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu. Zatem wchłanianie rabeprazolu rozpoczyna się dopiero po przejściu tabletek przez żołądek. Rabeprazol jest szybko wchłaniany, a jego maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 3,5 h od podania dawki wynoszącej 20 mg. Maksymalne stężenie rabeprazolu w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) mają przebieg liniowy w zakresie dawek od 10 do 40 mg. Całkowita biodostępność doustnej dawki 20 mg (w porównaniu do podania dożylnego) wynosi ok. 52%, co w dużej mierze jest spowodowane przedukładowym metabolizmem leku. Ponadto wielokrotne podanie leku nie zwiększa jego biodostępności. U osób zdrowych okres półtrwania w osoczu wynosi średnio 1 h (zakres 0,7 do 1,5 h), a całkowity klirens w organizmie wynosi ok. 283 ml/min \pm 98 ml/min. Nie odnotowano klinicznie istotnej interakcji z przyjmowanym pokarmem. Wchłanianie rabeprazolu sodowego nie jest uzależnione ani od przyjmowania pokarmu, ani od pory podawania leku.

Dystrybucja

Rabeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

Metabolizm i wydalanie

Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej (ang. PPI), rabeprazol sodowy jest metabolizowany przez układ izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie (CYP450). Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że rabeprazol sodowy jest metabolizowany przez izoenzymy CYP450 (CYP2C19 i CYP3A4). W badaniach tych normalne stężenie rabeprazolu w osoczu nie stymuluje ani też nie hamuje CYP3A4. Wyniki te pokazują, mimo że badania *in vitro* nie zawsze są w zgodzie z wynikami *in vivo*, że nie należy spodziewać się interakcji rabeprazolu z cyklosporyną. Głównymi metabolitami w ludzkim osoczu są tioeter (M1) i kwas karboksylowy (M6), natomiast sulfon (M2), demetylo-tioeter (M4) oraz sprzężony z kwasem merkaptomoczym (M5) są metabolitami o mniejszym znaczeniu obserwowane w mniejszym stężeniu. Jedyne metabolit demetylowy (M3) charakteryzuje się niewielkim działaniem hamującym wydzielanie kwasu, ale nie występuje on w osoczu.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki rabeprazolu sodowego znakowanego ^{14}C wynoszącej 20 mg, w wydalonym moczu nie wykryto leku w niezmienionej postaci. Około 90% dawki było wydalane z moczem głównie w postaci dwóch metabolitów: sprzężonego z kwasem merkaptomoczym (M5)

oraz kwasu karboksylowego (M6), oraz dwa nieznanne metabolity. Pozostała część dawki została wydalona z kałem.

Płeć

Po uwzględnieniu masy ciała i wzrostu nie ma istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych u obu płci po podaniu pojedynczej dawki rabeprazolu 20 mg.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze stabilną schyłkową niewydolnością nerek wymagającą hemodializy podtrzymującej (klirens kreatyniny ≤ 5 ml/min / $1,73$ m²), rozmieszczenie rabeprazolu było podobne jak u zdrowych ochotników. Wartości AUC i C_{\max} u tych pacjentów były około 35% niższe niż odpowiadające im parametry u zdrowych ochotników. Średni okres półtrwania rabeprazolu wynosił 0,82 h u zdrowych ochotników, 0,95 h u pacjentów podczas dializy oraz 3,6 h po dializie. Klirens leku w organizmie pacjentów z chorobą nerek wymagających hemodializy podtrzymującej był około dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg rabeprazolu pacjentom z przewlekłą łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, wartość AUC podwoiła się, a okres półtrwania rabeprazolu był 2 do 3 razy dłuższy niż u zdrowych ochotników. Jednakże po podawaniu dawki 20 mg raz na dobę przez 7 dni, wartość AUC wzrosła tylko 1,5 raza, a wartość C_{\max} tylko 1,2 raza. Okres półtrwania rabeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosił 12,3 h, w porównaniu do 2,1 h u zdrowych ochotników. Odpowiedź farmakodynamiczna (kontrola pH w żołądku) była podobna pod względem klinicznym.

Osoby w wieku podeszłym

Usuwanie rabeprazolu u osób w podeszłym wieku było nieznacznie mniejsze. Po 7 dniach podawania 20 mg rabeprazolu sodowego wartość AUC w przybliżeniu podwoiła się, wartość C_{\max} wzrosła o 60%, a $t_{1/2}$ o około 30% w porównaniu do zdrowych młodych ochotników. Nie stwierdzono jednak kumulacji rabeprazolu.

Polimorfizm CYP2C19

Po 7 dniach podawania 20 mg rabeprazolu sodowego raz na dobę, wartości AUC oraz $t_{1/2}$ u osób wolno metabolizujących CYP2C19 wynosiły około 1,9 i 1,6 wartości odpowiadających im parametrów u osób szybko metabolizujących, podczas gdy C_{\max} wzrosło jedynie o 40%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzone na zwierzętach, wykazały zaburzenia jedynie w przypadku podawania 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 dotyczących działania mutagennego były niejednoznaczne. Wyniki testów na komórkach chłoniaka u myszy były dodatnie, ale wyniki testów *in vivo* na jąderkach oraz testów *in vivo* i *in vitro* dotyczących naprawy DNA były ujemne. Badania na temat działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)

Magnezu tlenek lekki

Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Etyloceluloza
Magnezu tlenek lekki
Hypromelozy ftalan
Diacetylowany monogliceryd
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) - tylko w 10 mg
Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w 20 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym

Opakowania: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: pozwolenie nr 17418

20 mg: pozwolenie nr 17419

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.10.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.09.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.05.2024