**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SPC)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BERLEX 10 mg γαστροανθεκτικό δισκίο.

BERLEX 20 mg γαστροανθεκτικό δισκίο.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

BERLEX 10 mg: κάθε δισκίο περιέχει 10 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης που αντιστοιχεί σε 9,42 mg ραμπεπραζόλης.

BERLEX 20 mg: κάθε δισκίο περιέχει 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης που αντιστοιχεί σε 18,85 mg ραμπεπραζόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Γαστροανθεκτικό δισκίο.

BERLEX 10 mg: κίτρινο, στρογγυλό δισκίο.

BERLEX 20 mg: κίτρινο, στρογγυλό δισκίο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τα δισκία BERLEX ενδείκνυνται για την θεραπεία:

* του ενεργού έλκους του δωδεκαδακτύλου.
* του ενεργού καλοήθους γαστρικού έλκους
* της συμπτωματικής διαβρωτικής ή ελκωτικής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ).
* της νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε μακροχρόνια αντιμετώπιση (θεραπεία συντήρησης ΓΟΠ).
* συμπτωματική θεραπεία της μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συμπτωματική ΓΟΠ).
* του συνδρόμου Zollinger-Ellison.
* σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιμικροβιακά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Helicobacter pylori) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. Βλέπε παράγραφο 4.2.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Ενήλικες/ηλικιωμένοι ασθενείς

*Ενεργό έλκος δωδεκαδακτύλου και ενεργό καλόηθες γαστρικό έλκος:* η συνιστώμενη από του στόματος δόση τόσο για το ενεργό έλκος του δωδεκαδακτύλου όσο και για το ενεργό καλόηθες γαστρικό έλκος είναι 20 mg τα οποία λαμβάνονται μία φορά την ημέρα το πρωί.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό έλκος δωδεκαδακτύλου παρουσιάζουν επούλωση εντός τεσσάρων εβδομάδων. Όμως, λίγοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επιπλέον τέσσερις εβδομάδες θεραπείας για την επίτευξη επούλωσης. Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό καλόηθες γαστρικό έλκος εμφανίζουν επούλωση εντός έξι εβδομάδων. Όμως, και πάλι λίγοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επιπλέον έξι εβδομάδες θεραπείας για την επίτευξη επούλωσης.

*Διαβρωτική ή Ελκωτική Νόσος του οισοφάγου από Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ):* η συνιστώμενη από του στόματος δόση για την κατάσταση αυτή είναι 20 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα επί τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες.

*Μακροχρόνια αντιμετώπιση της νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (θεραπεία συντήρησης ΓΟΠ):* για μακροχρόνια θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση συντήρησης 20 mg ή 10 mg BERLEX, μία φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

*Συμπτωματική θεραπεία της μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συμπτωματική ΓΟΠ):* 10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς οισοφαγίτιδα. Εάν μετά από 4 εβδομάδες δεν επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων, ο ασθενής θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος τυχόν επακόλουθων συμπτωμάτων με τη χρήση ενός κατ’ επίκληση σχήματος λαμβάνοντας 10 mg μία φορά την ημέρα, όταν χρειάζεται.

*Σύνδρομο Zollinger-Ellison:* Η συνιστώμενη αρχική δόση για ενήλικες είναι 60 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 120 mg/ημέρα ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή. Η εφάπαξ ημερήσια δόση που μπορεί να χορηγηθεί είναι 100 mg. H δόση των 120 mg, ίσως χρειαστεί να διαιρεθεί σε δόσεις των 60 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για το χρονικό διάστημα που ενδείκνυται κλινικά.

*Εκρίζωση του H.pylori:* Σε ασθενείς με λοίμωξη από H.pylori θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης. Συνιστάται η χορήγηση του παρακάτω συνδυασμού για 7 ημέρες.

BERLEX 20 mg δύο φορές την ημέρα + κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα και αμοξυκιλλίνη 1g δύο φορές την ημέρα.

Για τις ενδείξεις που απαιτείται θεραπεία μια φορά την ημέρα, τα δισκία BERLEX πρέπει να λαμβάνονται το πρωί, πριν το πρόγευμα. Αν και ούτε η ώρα της ημέρας ούτε η πρόσληψη τροφής έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη δράση της νατριούχου ραμπεπραζόλης, το παρόν θεραπευτικό σχήμα θα βοηθήσει στη συμμόρφωση στη θεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν ότι τα δισκία BERLEX δεν πρέπει να λιώνονται ή να μασώνται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

*Διαταραχή της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας:* Δε χρειάζεται καμία προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

Βλέπε παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση του BERLEX στη θεραπεία των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

*Παιδιά*

Το BERLEX δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά, καθώς δεν υπάρχει καμία εμπειρία για τη χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το BERLEX αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη νατριούχο ραμπεπραζόλη, ή σε οποιοδήποτε έκδοχο το οποίο χρησιμοποιείται στο ιδιοσκεύασμα. Το BERLEX αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και κατά τη γαλουχία.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ανταπόκριση των συμπτωμάτων στη θεραπεία με νατριούχο ραμπεπραζόλη δεν αποκλείει την παρουσία γαστρικής ή οισοφαγικής κακοήθειας, συνεπώς, η πιθανότητα κακοήθειας θα πρέπει να αποκλείεται πριν την έναρξη της θεραπείας με BERLEX.

Οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ειδικότερα εκείνοι που έκαναν θεραπεία για περισσότερο από ένα χρόνο) πρέπει να βρίσκονται κάτω από τακτική επιτήρηση.

Ένας κίνδυνος διασταυρούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας με άλλο αναστολέα αντλίας πρωτονίων ή υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι τα δισκία BERLEX δεν πρέπει να λιώνονται ή να μασώνται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Το BERLEX δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά αφού δεν υπάρχει εμπειρία της χρήσης του σε αυτή την ομάδα.

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, υπήρξαν αναφορές δυσκρασιών του αίματος (θρομβοπενία και ουδετεροπενία). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, όπου δεν μπορεί να προσδιοριστεί εναλλακτική αιτιολογία, τα γεγονότα ήταν απλά και υποχώρησαν με τη διακοπή της ραμπεπραζόλης.

Έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες και έχουν επίσης αναφερθεί από την άδεια κυκλοφορίας διαταραχές των ηπατικών ενζύμων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, όπου δεν μπορεί να προσδιοριστεί εναλλακτική αιτιολογία, τα γεγονότα ήταν απλά και υποχώρησαν με τη διακοπή της ραμπεπραζόλης.

Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη σημαντικών προβλημάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια του φαρμάκου σε μία μελέτη ασθενών με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας έναντι φυσιολογικών ατόμων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Παρόλα αυτά, επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στη χρήση του BERLEX σε θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο συνταγογραφών θα πρέπει να είναι επιφυλακτικός κατά την έναρξη της θεραπείας με BERLEX σε αυτούς τους ασθενείς.

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με BERLEX δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως το BERLEX, μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *Salmonella, Campylobacter* και *Clostridium difficile* (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και σε μεγάλες διάρκειες (> 1 έτος), μπορεί να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, του καρπού και της σπονδυλικής στήλης, κυρίως σε ηλικιωμένους ή σε παρουσία άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο κατάγματος κατά 10 - 40%. Η αύξηση αυτή μπορεί να οφείλεται μερικώς σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς σε κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να λαμβάνουν φροντίδα σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και θα πρέπει να έχουν επαρκή πρόσληψη της βιταμίνης D και ασβεστίου.

**Υπομαγνησιαιμία**

Σοβαρή υπομαγνησιαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, όπως ραμπεπραζόλη για τουλάχιστον τρεις μήνες, και στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα χρόνο. Σοβαρές εκδηλώσεις υπομαγνησιαιμίας, όπως κόπωση, τέτανος, παραλήρημα, σπασμοί, ζάλη και κοιλιακή αρρυθμία μπορεί να συμβούν, αλλά μπορεί να αρχίσουν ύπουλα και να αγνοηθούν. Στους περισσότερους προσβεβλημένους ασθενείς, η υπομαγνησιαιμία βελτιώθηκε μετά την αντικατάσταση του μαγνησίου και διακοπή του PPI.

Για τους ασθενείς που αναμένεται να είναι σε παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν PPIs με διγοξίνη ή φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάσουν τη μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου πριν από την έναρξη θεραπείας με PPI και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η νατριούχος ραμπεπραζόλη προκαλεί σημαντική και μακροχρόνια αναστολή των γαστρικών εκκρίσεων. Μπορεί να παρατηρηθεί μία αλληλεπίδραση με παράγοντες των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH. Η συγχορήγηση νατριούχου ραμπεπραζόλης με κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση των επιπέδων στο πλάσμα των αντιμυκητιασικών παραγόντων. Συνεπώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν παρακολούθηση ώστε να καθοριστεί εάν είναι απαραίτητη μια προσαρμογή της δόσης τους, όταν ταυτόχρονα με το BERLEX λαμβάνονται κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη.

Σε κλινικές μελέτες τα αντιόξινα λαμβάνονταν ταυτόχρονα με νατριούχο ραμπεπραζόλη και σε μία μελέτη η οποία είχε σχεδιαστεί ειδικά για τον καθορισμό αυτής της αλληλεπίδρασης, δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση με αντιόξινα σε υγρή μορφή.

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης 300mg/ritonavir 10 mg με ομεπραζόλη (40 mg άπαξ ημερησίως) ή αταζαναβίρη 400 mg με λανσοπραζόλη (60 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη. Η απορρόφηση της αταζαναβίρης εξαρτάται από το pH. Αν και δεν έχει μελετηθεί, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Ως εκ τούτου PPIs, συμπεριλαμβανομένης της ραμπεπραζόλης, δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

*Κύηση*

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια της ραμπεπραζόλης κατά την κύηση στον άνθρωπο. Μελέτες αναπαραγωγής οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια δεν έχουν αποκαλύψει καμία ένδειξη διαταραχής της γονιμότητας ή βλάβης στο έμβρυο από τη νατριούχο ραμπεπραζόλη, αν και μεταφορά μεταξύ πλακούντος και εμβρύου συμβαίνει στους αρουραίους. Το BERLEX αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

*Γαλουχία*

Δεν είναι γνωστό εάν η νατριούχος ραμπεπραζόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε μητέρες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η νατριούχος ραμπεπραζόλη όμως, ανιχνεύεται σε εκκρίσεις των μαζικών αδένων των αρουραίων. Για το λόγο αυτό το BERLEX δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ανθρώπινη γονιμότητα. Στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι δεν υπάρχει ένδειξη για εξασθένηση της γονιμότητας.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Βάσει των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων και του περιγράμματος των ανεπιθύμητων ενεργειών, δεν είναι πιθανό το BERLEX να επηρεάσει στην ικανότητα οδήγησης ή την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. Εάν όμως διαταραχθεί η εγρήγορση λόγω υπνηλίας, συνιστάται η αποφυγή της οδήγησης και του χειρισμού περίπλοκων μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με ραμπεπραζόλη ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εξασθένιση, μετεωρισμός, εξάνθημα και ξηροστομία. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ήπιες ή μέτριες όσον αφορά τη σοβαρότητα και παροδικής φύσεως.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10,000).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** | **Μη γνωστές** |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | Λοίμωξη |  |  |  |  |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** |  |  | ΟυδετεροπενίαΛευκοπενίαΘρομβοπενίαΛευκοκυττάρωση |  |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματο** |  |  | Υπερευαισθησία1,2 |  |  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |  |  | Ανορεξία |  | ΥπονατριαιμίαΥπομαγνησιαιμία [βλ. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (4.4)] |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | Αϋπνία | Νευρικότητα | Κατάθλιψη |  | Σύγχυση |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | ΚεφαλαλγίαΖάλη | Υπνηλία |  |  |  |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |  |  | Διαταραχή της όρασης |  |  |
| **Αγγειακές διαταραχές** |  |  |  |  | Περιφερικό οίδημα |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | ΒήχαςΦαρυγγίτιδαΡινίτιδα | ΒρογχίτιδαΙγμορίτιδα |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | ΔιάρροιαΈμετοςΝαυτίαΚοιλιακό άλγοςΔυσκοιλιότηταΜετεωρισμός | ΔυσπεψίαΞηροστομίαΕρυγές | ΓαστρίτιδαΣτοματίτιδαΔιαταραχή της γεύσης |  |  |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** |  |  | ΗπατίτιδαΊκτεροςΗπατική εγκεφαλοπάθεια3 |  |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |  | ΕξάνθημαΕρύθημα2 | ΚνησμόςΕφίδρωση Φυσαλλιδώδεις αντιδράσεις2 | Πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) |  |
| **Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών** | Μη ειδικός πόνοςΟσφυαλγία | ΜυαλγίαΚράμπες των κάτω άκρωνΑρθραλγία Κάταγμα ισχίου, καρπού του χεριού ή σπονδυλικής στήλης (βλ. παράγραφο 4.4) |  |  |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | Ουρολοίμω-ξη | Εντερική νεφρίτιδα |  |  |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγι-κού συστήματος και του μαστού** |  |  |  |  | Γυναικομαστία |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | ΑδυναμίαΓριππώδης συνδρομή | Θωρακικό άλγοςΡίγηΠυρεξία |  |  |  |
| **Έρευνες** |  | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα3 | Σωματικό βάρος αυξημένο |  |  |

1 Περιλαμβάνει οίδημα προσώπου, υπόταση, δύσπνοια.

2 Το ερύθημα, οι φυσαλλιδώδεις αντιδράσεις και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

3 Σπάνια περιστατικά ηπατικής εγκεφαλοπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση. Κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ο συνταγογράφων θα πρέπει να είναι επιφυλακτικός κατά την έναρξη της θεραπείας με BERLEX σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η μέχρι σήμερα εμπειρία σχετικά με τη σκόπιμη ή τυχαία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Η μέγιστη αποδεδειγμένη δόση δεν υπερβαίνει τα 60 mg δύο φορές την ημέρα ή 160 mg μία φορά την ημέρα. Οι επιδράσεις είναι γενικά περιορισμένες, αντιπροσωπευτικές των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών και αναστρέψιμες χωρίς περαιτέρω ιατρική παρέμβαση. Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

Η νατριούχος ραμπεπραζόλη επιδεικνύει εκτεταμένη δέσμευση με πρωτεΐνες και συνεπώς δεν είναι εύκολα διαλυτή. Όπως σε οποιαδήποτε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Πεπτική οδός και μεταβολισμός, Φάρμακα για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ), αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Κωδικός ATC: A02B C04

*Μηχανισμός δράσης:* η νατριούχος ραμπεπραζόλη ανήκει στην κατηγορία των αντιεκκριτικών παραγόντων, των υποκατεστημένων βενζιμιδαζολών, οι οποίες δεν επιδεικνύουν αντιχολινεργικές ή Η2 ανταγωνιστικές της ισταμίνης ιδιότητες, αλλά οι οποίες καταστέλλουν την έκκριση του γαστρικού οξέος μέσω της ειδικής αναστολής του ενζύμου Η+/Κ+ -ΑΤΡάσης (το οξύ ή την αντλία πρωτονίου). Η δράση είναι δοσοεξαρτώμενη και οδηγεί στην αναστολή τόσο της βασικής όσο και της διηγερμένης έκκρισης οξέος, ανεξαρτήτως από το διεγέρτη. Από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύεται ότι κατόπιν της χορήγησης, η νατριούχος ραμπεπραζόλη απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα όσο και από το γαστρικό βλεννογόνο. Ως ασθενής βάση, η ραμπεπραζόλη απορροφάται ταχέως μετά από όλες τις δόσεις και συγκεντρώνεται στο όξινο περιβάλλον των τοιχωματικών κυττάρων. Η ραμπεπραζόλη μετατρέπεται στην ενεργή μορφή σουλφεναμίδης με πρωτονίωση και ακολούθως αντιδρά με τις διαθέσιμες κυστεΐνες στην αντλία πρωτονίου.

*Αντι-εκκριτική δράση:* κατόπιν της από του στόματος χορήγησης μίας δόσης 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης η έναρξη της αντι-εκκριτικής δράσης παρατηρείται εντός μίας ώρας, ενώ η μέγιστη δράση παρατηρείται εντός δύο έως τεσσάρων ωρών. Η αναστολή της βασικής και της διεγειρόμενης από την τροφή έκκρισης οξέος 23 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης νατριούχου ραμπεπραζόλης είναι 69% και 82% αντίστοιχα, και η διάρκεια της αναστολής είναι έως και 48 ώρες. Η ανασταλτική δράση της νατριούχου ραμπεπραζόλης επί της έκκρισης οξέος αυξάνει ελαφρώς με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση μίας φοράς την ημέρα, επιτυγχάνοντας αναστολή στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από τρεις ημέρες. Όταν διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου, η εκκριτική δράση ομαλοποιείται σε 2 έως 3 ημέρες.

Η μειωμένη γαστρική οξύτητα που οφείλεται σε οποιοδήποτε μέσο, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, όπως η ραμπεπραζόλη, αυξάνει τα βακτηριδιακά φορτία που βρίσκονται φυσιολογικά στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *Salmonella, Campylobacter* και *Clostridium difficile*.

*Επίδραση στη γαστρίνη ορού:* σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μία φορά την ημέρα νατριούχο ραμπεπραζόλη 10 mg ή 20 mg, για διαστήματα έως και 43 μηνών. Τα επίπεδα γαστρίνης ορού αυξήθηκαν κατά τις πρώτες 2 έως 8 εβδομάδες αντικατοπτρίζοντας την ανασταλτική δράση επί της έκκρισης οξέος και παρέμειναν σταθερά καθώς η θεραπεία συνεχιζόταν. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, τα επίπεδα γαστρίνης επέστρεψαν στα προ της θεραπείας συνήθως εντός 1 έως 2 εβδομάδων.

Σε δείγματα γαστρικών βιοψιών από το άντρο και το θόλο από περισσότερους από 500 ασθενείς που ελάμβαναν ραμπεπραζόλη ή συγκριτικό φάρμακο για έως και 8 εβδομάδες δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολές στην ιστολογία των ECL κυττάρων, στον βαθμό της γαστρίτιδας, στην επίπτωση ατροφικής γαστρίτιδας, στην εντερική μεταπλασία ή στην κατανομή της λοίμωξης από H. pylori. Σε περισσότερους από 250 ασθενείς που ακολούθησαν συνεχιζόμενη θεραπεία για 36 μήνες, δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στα ευρήματα που υπήρχαν στην αρχική φάση.

*Άλλες επιδράσεις:* μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί επιδράσεις της νατριούχου ραμπεπραζόλης επί του ΚΝΣ, του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος. Η νατριούχος ραμπεπραζόλη, χορηγούμενη από του στόματος σε δόσεις 20 mg επί 2 εβδομάδες, δεν είχε καμία επίδραση επί της λειτουργίας του θυρεοειδούς, του μεταβολισμού των υδατανθράκων, ή επί των επιπέδων στην κυκλοφορία, της παραθυρεοειδούς ορμόνης, κορτιζόλης, οιστρογόνων, τεστοστερόνης, προλακτίνης, χολεκυστοκινίνης, σεκρετίνης, γλυκαγόνου, ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), ρενίνης, αλδοστερόνης ή σωματοτρόπου ορμόνης.

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχουν αποδείξει ότι η νατριούχος ραμπεπραζόλη δεν εμφανίζει κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αμοξυκιλλίνη. Η ραμπεπραζόλη δεν επηρεάζει αρνητικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμοξυκιλλίνης ή της κλαριθρομυκίνης όταν συγχορηγούνται για την εκρίζωση της λοίμωξης από *H.pylori* από το ανώτερο γαστρεντερικό.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση:* το BERLEX είναι ιδιοσκεύασμα εντεροδιαλυτών (γαστρο-ανθεκτικών) δισκίων της νατριούχου ραμπεπραζόλης. Η μορφή αυτή είναι απαραίτητη επειδή η νατριούχος ραμπεπραζόλη είναι ασταθής σε όξινο περιβάλλον. Συνεπώς, η απορρόφηση της νατριούχου ραμπεπραζόλης άρχεται μόνο αφότου το δισκίο απομακρυνθεί από τον στόμαχο. Η απορρόφηση είναι ταχεία, με μέγιστα επίπεδα πλάσματος της νατριούχου ραμπεπραζόλης να παρατηρούνται περίπου 3,5 ώρες μετά τη λήψη μίας δόσης 20 mg. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (Cmax) της νατριούχου ραμπεπραζόλης και η AUC είναι γραμμικές σε δοσολογικό εύρος 10 mg έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μίας από του στόματος δόσης 20 mg (σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση) είναι περίπου 52% εν πολλοίς λόγω του προ-συστηματικού μεταβολισμού. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα δε φαίνεται να αυξάνει με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Σε υγιείς εθελοντές η ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα (εύρος 0,7 έως 1,5 ώρες) και η συνολική απομάκρυνση από τον οργανισμό υπολογίζεται στα 283 ± 98 ml/min. Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή. Ούτε η τροφή, ούτε η ώρα της ημέρας κατά τη χορήγηση της θεραπείας επιδρούν στην απορρόφηση της νατριούχου ραμπεπραζόλης.

*Κατανομή:* η νατριούχος ραμπεπραζόλη δεσμεύεται κατά περίπου 97% στις πρωτεΐνες πλάσματος στον άνθρωπο.

*Μεταβολισμός και απέκκριση:* Η νατριούχος ραμπεπραζόλη, όπως στην περίπτωση άλλων μελών της κατηγορίας των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs), μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού μεταβολικού συστήματος των φαρμάκων, του κυτοχρώματος Ρ450 (CYP 450). Μελέτες *in vitro* με μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος υπέδειξαν ότι η νατριούχος ραμπεπραζόλη μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα του CYP450 (CYP2C19 και CYP3A4). Σε αυτές τις μελέτες, σε αναμενόμενες συγκεντρώσεις πλάσματος στον άνθρωπο, η ραμπεπραζόλη δεν επάγει ούτε αναστέλλει το CYP3A4, και παρόλο που οι *in vitro* μελέτες δεν μπορούν πάντα να προβλέψουν την *in vivo* κατάσταση αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι δεν αναμένεται αλληλεπίδραση μεταξύ ραμπεπραζόλης και κυκλοσπορίνης.

Στον άνθρωπο ο θειοαιθέρας (Μ1) και το καρβοξυλικό οξύ (Μ6) είναι οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα, με την σουλφόνη (Μ2), τον δισμέθυλ-θειοαιθέρα (Μ4) και το συσσωμάτωμα του μερκαπτουρικού οξέος (Μ5) ως ελάσσονες μεταβολίτες που παρατηρούνται σε χαμηλότερα επίπεδα. Μόνο ο δισμέθυλο-μεταβολίτης (Μ3) έχει μικρή αντι-εκκριτική δράση, αλλά δεν εμφανίζεται στο πλάσμα.

Κατόπιν χορήγησης εφάπαξ ραδιοεπισημασμένης με 14C δόσης 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης, δεν αποβλήθηκε από τα ούρα καθόλου αμετάβλητο φάρμακο. Περίπου 90% της δόσης απομακρύνθηκε από τα ούρα κυρίως υπό τη μορφή των δύο μεταβολιτών: ενός συσσωματώματος μερκαπτουρικού οξέος (Μ5) και ενός καρβοξυλικού οξέος (Μ6) συν δύο αγνώστων μεταβολιτών. Το υπόλοιπο της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα.

*Γένος:* προσαρμοσμένες για σωματική μάζα και ύψος, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα γένη, στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από μία απλή δόση 20 mg ραμπεπραζόλης.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* σε ασθενείς με σταθερή, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, η οποία απαιτεί αιμοκάθαρση συντήρησης (κάθαρση κρεατινίνης 5ml/min/1,73m2), η συμπεριφορά της ραμπεπραζόλης ήταν πολύ παρόμοια με αυτή στους υγιείς εθελοντές. Η AUC και η Cmax σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 35% χαμηλότερες από τις αντίστοιχες παραμέτρους σε υγιείς εθελοντές. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της ραμπεπραζόλης ήταν 0,82 ώρες σε υγιείς εθελοντές, 0,95 ώρες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και 3,6 ώρες μετά την αιμοκάθαρση. Η κάθαρση του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική πάθηση που απαιτείται αιμοκάθαρση συντήρησης ήταν περίπου διπλάσια από αυτή σε υγιείς εθελοντές.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* μετά από μία απλή δόση 20 mg ραμπεπραζόλης σε ασθενείς με χρόνια ήπια ως μέτρια ηπατική διαταραχή η AUC διπλασιάσθηκε και υπήρχε 2-3 φορές αύξηση στο χρόνο ημιζωής της ραμπεπραζόλης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Όμως, μετά από χορήγηση δόσεως 20 mg ημερησίως για 7 ημέρες, η AUC αυξήθηκε μόνο κατά 1,5 φορές και η Cmax μόνο 1,2 φορές. Ο χρόνος ημιζωής της ραμπεπραζόλης σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή ήταν 12,3 ώρες σε σύγκριση με 2,1 ώρες σε υγιείς εθελοντές. Η φαρμακοδυναμική ανταπόκριση (έλεγχος γαστρικής οξύτητας-pH) στις δύο ομάδες ήταν κλινικά συγκρίσιμη.

*Ηλικιωμένοι:* η αποβολή της νατριούχου ραμπεπραζόλης ήταν ελαφρώς μειωμένη στους ηλικιωμένους. Κατόπιν 7 ημερών καθημερινής χορήγησης δόσεως 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης, η AUC περίπου διπλασιάστηκε, η Cmax αυξήθηκε κατά 60% και ο χρόνος ημιζωής t½ αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε σύγκριση με τους νέους υγιείς εθελοντές. Όμως δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις συσσώρευσης της ραμπεπραζόλης.

*Πολυμορφισμός CYP2C19:* μετά από χορήγηση δόσεως 20 mg ραμπεπραζόλης ημερησίως για 7 ημέρες, τα άτομα με βραδύ μεταβολισμό μέσω του CYP2C19, είχαν AUC και t½ που ήταν περίπου 1,9 και 1,6 φορές των αντιστοίχων παραμέτρων των ατόμων με εκτενή μεταβολισμό, ενώ η Cmax είχε αυξηθεί κατά μόνο 40%.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι μη κλινικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις στο φάρμακο πολύ μεγαλύτερες από τη μέγιστη έκθεση για τον άνθρωπο έτσι ώστε η θεώρηση για την ανθρώπινη ασφάλεια να είναι αμελητέα σε σχέση με τα στοιχεία από τα πειραματόζωα.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης έδωσαν αμφίβολα αποτελέσματα. Δοκιμές σε κυτταρικό λέμφωμα ποντικού ήταν θετικές, αλλά in vivo μικροπυρηνική και *in vivo* και *in vitro* δοκιμές διόρθωσης DNA ήταν αρνητικές. Οι μελέτες καρκινογένεσης δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίων:*

Mannitol, magnesium oxide, sodium carbonate anhydrous, low-substituted hyprolose, magnesium stearate.

*Προεπικάλυψη:*

Ethylcellulose, magnesium oxide, hypromellose.

*Εντερική επικάλυψη:*

Hypromellose phthalate, diacetylated monoglycerides, talc, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

BERLEX 10 mg δισκία: 2 χρόνια.

BERLEX 20 mg δισκία: 2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην ψύχετε.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία blister αλουμινίου **/** αλουμινίου.

Συσκευασίες που περιέχουν: 7, 14, 28, 30, 56 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GAP Α.Ε., Αγησιλάου 46, 173 41, Αγ. Δημήτριος, Αθήνα, Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(OΙ) AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

[Να συμπληρωθεί σε Εθνικό επίπεδο]

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε Εθνικό επίπεδο]

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

[Να συμπληρωθεί σε Εθνικό επίπεδο]