

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pariet 10 mg enterotabletti

Pariet 20 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg rabepratsolinatriumia, joka vastaa 9,42 mg rabepratsolia.

20 mg rabepratsolinatriumia, joka vastaa 18,85 mg rabepratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Valmisteen kuvaus.

10 mg tabletti: Vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'E 241'.

20 mg tabletti: Keltainen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'E243'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pariet-tabletit on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aktiivinen pohjukaissuolihaava
- aktiivinen hyvänlaatuinen mahahaava
- oireinen erosiivinen tai haavaumia aiheuttava ruokatorven refluksisairaus (GERD)
- ruokatorven refluksisairauden pitkäaikainen estohoito (GERD pitkäaikaishoito)
- ruokatorven keskivaikean tai erittäin vaikean refluksisairauden oireenmukainen hoito (oireenmukainen GERD-hoito)
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä.
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätöhoito yhdistettynä suositeltuun antimikrobilääkitykseen potilailla, joilla on peptinen haavatauti. Ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset / vanhukset

Aktiivinen pohjukaissuolihaava ja aktiivinen hyvänlaatuinen mahahaava: Suositeltu annos suun kautta sekä aktiivisessa pohjukaissuolihaavassa että aktiivisessa hyvänlaatuisessa mahahaavassa on 20 mg kerran päivässä aamuisin.

Useimmat aktiivista pohjukaissuolihaavaa sairastavat potilaat paranevat neljässä viikossa. Joissakin tapauksissa haavan paraneminen saattaa kuitenkin vaatia toiset neljä viikkoa. Useimmat aktiivista hyvänlaatuista mahahaavaa sairastavat potilaat paranevat kuudessa viikossa. Näilläkin potilailla haavan paraneminen voi joissakin tapauksissa vaatia hoidon jatkamista toiset kuusi viikkoa.

Erosiivinen tai haavaumia aiheuttava ruokatorven refluksisairaus (GERD): Suositeltu annos suun kautta on 20 mg kerran päivässä 4 - 8 viikon ajan.

Ruokatorven refluksisairauden pitkäaikainen estohoito (GERD pitkäaikaishoito): Sairauden pitkäaikaiseen estohoitoon voidaan potilaan hoitovasteen mukaan ylläpitoannoksena käyttää Pariet 20 mg tai 10 mg kerran päivässä.

Keskivaikean tai erittäin vaikean ruokatorven refluksisairauden oireenmukainen hoito (oireenmukainen GERD-hoito): 10 mg kerran päivässä potilaille, joilla ei ole ruokatorven tulehdusta. Elleivät oireet ole lievittyneet neljän viikon hoidon jälkeen, lisätutkimuksia on tehtävä. Oireiden lievenemisen jälkeen uusiutuvia oireita voidaan hoitaa ottamalla tarvittaessa 10 mg kerran päivässä.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä: Suositeltu aloitusannos aikuisille on 60 mg kerran päivässä. Annos voidaan sovittaa yksilöllisesti potilaan tilanteen mukaan 120 mg:aan asti. Korkeintaan 100 mg:n vuorokausiannos voidaan ottaa kerta-annoksena. 120 mg:n vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen 60 mg:n annokseen. Hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin se on kliinisesti tarpeen.

H. pylorin häätöhoito: Potilaille, joilla on *H. pylori*-infektio, tulee antaa häätöhoito. Seuraavaa yhdistelmähoitoa suositellaan annettavaksi 7 päivän ajan:
Pariet 20 mg kahdesti vuorokaudessa + klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja amoksisilliini 1 g kahdesti vuorokaudessa.

Käyttöaiheissa, joissa lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa, Pariet-tabletit otetaan aamulla ennen aamiaista. Vaikka vuorokaudenajalla ja ruokailulla ei ole todettu olevan vaikutusta rabepratsolinatriumin tehoon, tämä annostusohje parantaa hoitomyöntyvyyttä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:
Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pariet-tablettien käyttö vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ks. kohta 4.4.

Lapset:
Pariet-tabletteja ei suositella lapsille, koska niiden käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole kokemusta.

Antotapa

Potilaalle tulee selittää, että Pariet-tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, vaan ne on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pariet-valmistetta ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireiden lievittyminen rabepratsolihoidossa ei sulje pois maha- tai ruokatorvisyövän mahdollisuutta, joten maligniteetin mahdollisuus on suljettava pois ennen Pariet-hoidon aloittamista.

Pitkäaikaishoidossa olevien potilaiden (erityisesti yli vuoden kestävässä hoidossa olevien) tulee olla säännöllisessä tarkkailussa.

Ristiyliherkkyysreaktioiden riskiä muiden protonipumpun estäjien (PPI) tai substituotujen bentsimidatsoloiden kanssa ei voida poissulkea.

Potilaalle tulee selittää, että tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, vaan ne tulee niellä kokonaisina.

Pariet-valmisteen käyttöä lapsille ei suositella, koska valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta.

Veridyskrasioita (trombosytopenia ja neutropenia) on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Suurimmassa osassa tapauksista joissa vaihtoehtoista etiologiaa ei voida selvittää, tapaukset olivat komplisoitumattomia ja hävisivät rabepratsolihoidon lopettamisen jälkeen.

Maksaentsyymitasojen poikkeavuuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja niitä on raportoitu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Suurimmassa osassa tapauksista joissa vaihtoehtoista etiologiaa ei voida selvittää, tapaukset olivat komplisoitumattomia ja hävisivät rabepratsolihoidon lopettamisen jälkeen.

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa verrokkit olivat iän ja sukupuolen suhteen kaltaistettuja terveitä henkilöitä, ei todettu merkittäviä lääkkeen turvallisuuteen liittyviä ongelmia. Koska Parietin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole kliinistä tutkimustietoa, on syytä noudattaa varovaisuutta aloitettaessa Pariet-hoito näillä potilailla.

Parietin samanaikaista käyttöä atatsanaviirin kanssa ei suositella (katso kohta 4.5).

Hoito PPI lääkkeillä, mukaan lukien Pariet, saattaa lisätä riskiä sairastua salmonellan, kampylobakteerin tai *Clostridium difficile*n aiheuttamaan maha-suolikanavan tulehdukseen, (ks. kohta 5.1).

PPI lääkkeet, erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40%. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu PPI lääkkeillä, kuten Pariet, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten

väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagneemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagneemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Rabepratsolin ja metotreksaatin samanaikainen käyttö

Kirjallisuuskatsausten mukaan protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen käyttö (ensisijaisesti suurina annoksina. Katso myös kohta 4.2) voi suurentaa seerumin metotreksaattipitoisuutta ja/tai metotreksaatin metaboliittien pitoisuuksia ja pitää pitoisuudet suurentuneina tavallista pitempään. Tästä voi koitua metotreksaattiin liittyviä toksisia vaikutuksia. Joidenkin potilaiden suuriannoksissa metotreksaattihoidossa on harkittava protonipumpun estäjähoidon keskeyttämistä tilapäisesti.

Vaikutus B₁₂-vitamiinin imeytymiseen

Muiden haponeritystä estävien lääkeaineiden tavoin myös rabepratsolinatrium voi vähentää B₁₂-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon sellaisen potilaan pitkäaikaishoidossa, jonka B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai jolla on riskitekijöitä, jotka voivat heikentää B₁₂-vitamiinin imeytymistä tai jolla ilmenee B₁₂-vitamiinipuutoksen klinisiä oireita.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

PPI lääkkeet laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Pariet-valmisteen käytön lopettamista. Jos PPI lääkkeiden aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden PPI lääkkeiden käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniin A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Pariet-hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun PPI lääkkeiden käyttö on lopetettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rabepratsolinatrium saa aikaan voimakkaan ja pitkään kestävänsä mahahapon erityksen eston. Interaktioita sellaisten yhdisteiden kanssa, joiden imeytyminen riippuu pH:sta, saattaa esiintyä. Samanaikaisesti rabepratsolinatriumin kanssa annettaessa ketokonatsolin ja itraconatsolin pitoisuus plasmassa pienenee merkittävästi. Sen vuoksi yksittäisten potilaiden seuraaminen annoksen muuttamistarpeen toteamiseksi voi olla tarpeen annettaessa näitä lääkeaineita samanaikaisesti Pariet-tablettien kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin antasidija samanaikaisesti Pariet-valmisteen kanssa. Erityisesti tähän liittyvien interaktioiden selvittämiseen tähänneessä tutkimuksessa ei todettu interaktioita nestemäisten antasidien kanssa.

300 mg atatsanaviirin / 100 mg ritonaviirin samanaikainen käyttö omepratsolin (40 mg kerran päivässä) kanssa tai 400 mg atatsanaviirin käyttö lansopratsolin (60 mg kerran päivässä) kanssa terveille vapaaehtoisille johti merkittävään pienemiseen atanzaviirin altistumisessa. Atatsanaviirin imeytyminen on pH:sta riippuvaista. Vaikkakaan sitä ei ole tutkittu, vastaavanlaisia tuloksia odotetaan saatavan muilla PPI lääkkeillä. Sen takia PPI lääkkeitä, mukaan lukien rabepratsoli, ei tule antaa samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (katso kohta 4.4).

Metotreksaatti

Tapauskertomusten, julkaistujen populaatiofarmakokineettisten tutkimusten sekä retrospektiivisten analyysien mukaan protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen anto (ensisijaisesti suurina annoksina, ks. myös kohta 4.2) voi suurentaa seerumin metotreksaattipitoisuutta ja/tai metotreksaatin metaboliitin (hydroksimetotreksaatin) pitoisuutta ja pitää pitoisuuden suurentuneena tavallista pitempään. Metotreksaatin ja protonipumpun estäjien välillä ei ole kuitenkaan tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Rabepratsolin käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole turvallisuustietoja. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu merkkejä rabepratsolinatriumin aiheuttamasta hedelmällisyyden heikentymisestä eikä sikiövaurioista, vaikka se rotilla läpäiseekin istukan vähäisessä määrin. Pariet-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Rabepratsolinatriumin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettäville naisilla ei ole tehty tutkimuksia. Rotilla rabepratsolinatrium erittyy nisäeritteisiin. Siksi Pariet-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien ja haittavaikutusprofiilin perusteella on epätodennäköistä, että Pariet heikentäisi kykyä ajaa autolla tai käyttää koneita. Jos valppaus on kuitenkin uneliaisuuden vuoksi heikentynyt, autolla ajoa ja monimutkaisten koneiden käyttöä tulisi välttää.

4.8 Haittavaikutukset

Rabepratsolilla tehdyissä kliinisissä verrokkitutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, ripuli, vatsakipu, astenia, ilmavaivat, ihottuma ja suun kuivuminen. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista haittatapahtumista oli lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä.

Seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuna lääkkeen käyttökokemuksena. Frekvenssit luokiteltiin seuraavasti: yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (>1/1000, <1/100), harvinaiset (>1/10000, <1/1000), hyvin harvinaiset (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot	Infektio				
Veri ja imukudos			Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia Leukosytoosi		

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys ^{1,2}		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Ruokahaluttomuus		Hyponatremia Hypomagnesiemia ⁴
Psyykkiset haitat	Unettomuus	Hermostuneisuus	Masennus		Sekavuus
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Uneliaisuus			
Silmät			Näköhäiriöt		
Verisuonisto					Perifeerinen turvotus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Nielutulehdus Nuha	Keuhkoputkentulehdus Sivuontelon tulehdus			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Vatsakipu Ummetus Ilmavaivat Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Dyspepsia Suun kuivuminen Röyhtäily	Mahataulehdus Suutulehdus Makuaistin häiriöt		Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi			Maksataulehdus Keltaisuus Hepaattinen enkefalopatia ³		
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Punoitus ²	Kutina Hikoilu Rakkulareaktiot ²	Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS)	Subakuuttinen kutaaninen lupus erythematosus ⁴
Luusto, lihakset ja sidekudos	Määrittelemätön kipu Selkäkipu	Lihaskipu Jalan lihaskouristus Nivelkipu Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma ⁴			

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunteamaton
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsatieinfektio	Interstitiaalinfriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat					Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia Influenssan kaltainen oireyhtymä	Rintakipu Vilunväristykset Kuume			
Tutkimukset		Maksaentsyymien kohoaminen ³	Painon nousu		

- 1: kuten kasvojen turpoaminen, hypotensio ja hengenahdistus
- 2: Punoitus, rakkulareaktiot ja yliherkkyysreaktiot ovat tavallisesti parantuneet lääkityksen lopettamisen jälkeen.
- 3: Harvinaisina tapauksina on raportoitu hepaattista enkefalopatiaa potilailla, joilla ennestään on maksakirroosi. Vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavia potilaita hoidettaessa lääkkeen määrääjää kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta aloitettaessa Pariet-hoitoa tällaisille potilaille ensimmäistä kertaa (ks. kohta 4.4).
- 4: Ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteeseen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta kehoitetaan ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tähänastiset kokemukset tahallisesta tai vahingossa tapahtuneesta yliannostuksesta ovat vähäisiä. Suurin vahvistettu altistus on ollut enintään 60 mg kahdesti päivässä tai 160 mg kerran päivässä. Vaikutukset ovat tavallisesti olleet vähäisiä, tiedossa olevan haittavaikutusprofiilin mukaisia ja korjautuneet ilman muuta lääkehoitoa. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Rabepratsolinatrium sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä poistu dialyysissä. Kuten kaikissa yliannostustapauksissa, käytetään oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ruoansulatuskanava ja metabolia, maha- ja pohjukaissuolihaava ja ruokatorven refluksisairaus (GERD), PPI, ATC-koodi: A02B C04

Vaikutusmekanismi:

Rabepratsolinatrium kuuluu sellaisten mahahapon eritystä estävien lääkeaineiden ryhmään (ns. substituoidut bentsimidatsolit), joilla ei ole antikolinergisiä eikä H₂-histamiinireseptoreita salpaavaa vaikutusta, vaan jotka estävät mahahapon eritystä estämällä spesifisesti H⁺/K⁺-ATPaasia (happo- tai protonipumppua). Vaikutus on annosriippuvainen ja estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä ärsykkeestä riippumatta. Eläintutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatrium häviää annostelun jälkeen nopeasti sekä plasmasta että mahalaukun limakalvolta. Heikkona emäksenä rabepratsoli imeytyy nopeasti kaikenkokoisten annosten jälkeen ja kertyy parietaalisolujen happamaan ympäristöön. Rabepratsoli muuntuu aktiiviseen sulfenamidimuotoon protonaation kautta ja reagoi sen jälkeen vapaiden protonipumpun kysteiinien kanssa.

Haponeritystä estävä vaikutus:

Haponeritystä estävä vaikutus alkaa tunnin kuluessa 20 mg:n oraalisen rabepratsoliannoksen ottamisesta. Huippuvaikutus saavutetaan 2 - 4 tunnin kuluessa. Mahahapon basaali-eritys 23 tunnin kuluttua ensimmäisen rabepratsoliannoksen ottamisesta on vähentynyt 69 % ja ruoan stimuloima erityys 82 %. Haponerityksen estovaikutus kestää jopa 48 tuntia. Rabepratsolinatriumin mahahapon eritystä estävä vaikutus lisääntyy hieman toistuvassa kerran päivässä -annostelussa, ja vakaan tilan estovaikutus saavutetaan kolmen päivän kuluttua. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, mahahapon erityys normalisoituu 2 - 3 päivässä.

Mahan happopitoisuuden vähentäminen millä tavalla tahansa, mukaan lukien PPI lääkkeet, lisää mahasuolikanavassa normaalisti esiintyvien bakteerien määrää. Hoito PPI lääkkeillä saattaa lisätä riskiä sairastua salmonellan, kampylobakteerin tai *Clostridium difficile*n aiheuttamaan maha-suolikanavan tulehdukseen.

Vaikutus seerumin gastriiniin:

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin 10 tai 20 mg rabepratsolinatriumia kerran päivässä enimmillään 43 kuukauden ajan. Seerumin gastriinipitoisuus suureni ensimmäisten 2 - 8 hoitoviikon aikana kuvastaen mahahapon eritystä estävää vaikutusta, ja pysyi vakaana hoidon aikana. Gastriiniarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 1 - 2 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta.

Koepaloissa, jotka otettiin yli 500:n rabepratsoli- tai vertailuhoitoa enimmillään 8 viikkoa saaneen potilaan mahalaukusta (antrum ja fundus), ei todettu muutoksia ECL-solujen histologiassa, gastriitin vaikeusasteessa, atrofisen gastriitin ja intestinaalisen metaplasian esiintyvyydessä eikä *H. pylori*-infektion jakaumassa. Tarkasteltaessa yli 250 potilaan aineistoa 36 kuukautta jatkuneen hoidon aikana, lähtötilanteessa olleisiin löydöksiin ei havaittu merkittäviä muutoksia.

Muut vaikutukset:

Rabepratsolinatriumilla ei ole tähän mennessä todettu systeemisiä vaikutuksia keskushermostoon, kardiovaskulaarijärjestelmään eikä hengityselimiin. Rabepratsolinatrium annoksella 20 mg p.o. kahden viikon ajan ei vaikuttanut kilpirauhastoimintaan, hiilihydraattiaineenvaihduntaan eikä veren lisäkilpirauhashormoni-, kortisoli-, estrogeeni-, testosteroni-, prolaktiini-, kolekystokiniini-, sekretiini-, glukagoni-, follitropiini- (FSH), lutropiini- (LH), reniini-, aldosteroni- eikä kasvuhormonipitoisuuksiin.

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatriumilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia amoksisilliinin kanssa. Rabepratsoli ei vaikuta amoksisilliinin tai klaritromysiinin plasmapitoisuuksiin, kun niitä käytetään samanaikaisesti ylempään ruoansulatuskanavan *H. pylori*-infektion häätöön.

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että PPI lääkkeiden käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Pariet-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän ruokatorven refluksitaudin (GERD) hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pariet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien Zollinger-Ellison oireyhtymän, pohjukkaisuo- ja mahahaavan hoidossa (ks. tiedot pediatrisesta käytöstä kohdasta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Pariet on rabepratsolinatriumia sisältävä mahahapon kestävä enterotabletti. Tämä lääkemuoto on välttämätön, koska rabepratsoli on happolabiili. Rabepratsolin imeytyminen alkaa siis vasta tabletin poistuttua mahalaukusta. Rabepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 3,5 tunnin kuluttua 20 mg:n annoksen ottamisesta. Rabepratsolin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ja AUC-arvo ovat lineaariset annosvälillä 10 - 40 mg. Suun kautta otetun 20 mg:n annoksen absoluuttinen hyötyosuus (laskimonsisäiseen annokseen verrattuna) on n. 52 % johtuen suureksi osaksi presysteemisestä metaboliasta. Hyötyosuus ei näytä suurenevan jatkuvassa annossa. Terveillä koehenkilöillä puoliintumisaika plasmassa on n. 1 tunti (vaihteluväli 0,7 - 1,5 tuntia), ja kokonaispuhdistuma on arviolta 283 ± 98 ml/min. Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ruuan kanssa ei ole todettu. Ruoka tai annosteluajankohta eivät vaikuta rabepratsolinatriumin imeytymiseen.

Jakautuminen

Noin 97 % rabepratsolista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

Metabolia ja erittyminen

Muiden PPI lääkkeiden tavoin rabepratsolinatrium metaboloituu maksan sytokromi P450 (CYP450) -järjestelmän kautta. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatrium metaboloituu CYP450-isoentsyymien (CYP2C19 ja CYP3A4) vaikutuksesta. Näissä tutkimuksissa rabepratsoli ei indusoinut eikä estänyt CYP3A4-entsyymiä odotetulla pitoisuustasolla ihmisen plasmassa. Vaikkakaan *in vitro* -tutkimukset eivät aina ennakoivat *in vivo* -tilannetta, nämä tulokset viittaavat siihen, ettei rabepratsolin ja siklosporiinin välistä interaktiota ole odotettavissa. Ihmisellä päämetaboliitit ovat tioetteri (M1) ja karboksyylihappo (M6). Pienempinä määrinä havaittuja sivumetaboliitteja ovat sulfoni (M2), desmetyylitioetteri (M4) ja merkapturihappokonjugaatti (M5). Vain desmetyylimetaboliitilla (M3) on vähän antisekretorista vaikutusta, mutta sitä ei esiinny plasmassa.

Kun annettiin 20 mg:n kerta-annos ^{14}C -merkittyä rabepratsolinatriumia, virtsaan ei erittynyt muuttumatonta lääkeainetta. Noin 90 % annoksesta poistui virtsan mukana pääasiassa kahtena metaboliittina, merkapturihappokonjugaattina (M5) ja karboksyylihappona (M6), sekä lisäksi kahtena tuntemattomana metaboliittina. Loput annoksesta poistui ulosteiden mukana.

Sukupuoli

Farmakokineettisissa parametreissa ei ole merkittävää eroa sukupuolten välillä painon ja pituuden mukaan sovitun 20 mg rabepratsolikerta-annoksen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on stabiili loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, joka vaatii hemodialyysia (kreatiniinipuhdistuma $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), rabepratsolinatriumin jakautuminen oli hyvin samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Näiden potilaiden AUC ja C_{max} olivat noin 35 % pienempiä kuin vastaavat arvot terveillä koehenkilöillä. Rabepratsolin puoliintumisajan keskiarvo oli terveillä koehenkilöillä 0,82 tuntia, hemodialyysipotilailla 0,95 tuntia ja dialyysin jälkeen 3,6 tuntia. Säännöllistä hemodialyysia vaativaa munuaissairautta sairastavilla potilailla lääkeaineen puhdistuma oli noin kaksinkertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Maksan vajaatoiminta

Rabepratsolin 20 mg kerta-annoksen jälkeen kroonista lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla AUC kaksinkertaistui ja rabepratsolin puoliintumisaika kaksin- tai kolminkertaistui verrattuna terveiden koehenkilöiden vastaaviin arvoihin. Seitsemän päivän käytön jälkeen annoksella 20 mg/vrk AUC oli kuitenkin kasvanut vain 1,5-kertaiseksi ja C_{max} vain 1,2-kertaiseksi. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla rabepratsolin puoliintumisaika oli 12,3 tuntia kun terveillä koehenkilöillä se oli 2,1 tuntia. Farmakodynaaminen vaste (mahan pH-arvon hallinta) oli kliinisesti samankaltainen näiden kahden ryhmän välillä.

Vanhuksat

Vanhuksilla rabepratsolinatriumin eliminoituminen oli jonkin verran hidastunut. Seitsemän päivän käytön jälkeen annoksella 20 mg/vrk AUC oli noin kaksinkertainen, C_{max} 60 % suurempi ja puoliintumisaika noin 30 % pidempi kuin nuorilla terveillä koehenkilöillä. Merkkejä rabepratsolin kumuloitumisesta ei kuitenkaan todettu.

CYP2C19-polymorfismi

Annoksella 20 mg/vrk seitsemän päivän ajan henkilöillä, joiden CYP2C19-metabolia on hidas, AUC oli noin 1,9-kertainen ja puoliintumisaika noin 1,6-kertainen verrattuna vastaaviin arvoihin henkilöillä, joiden CYP2C19-metabolia on nopea. C_{max} oli kuitenkin kasvanut vain 40 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisiä vaikutuksia saatiin vain annoksilla, jotka olivat riittävän paljon suurempia kuin maksimaalinen altistus ihmisillä. Näin ollen koe-eläimillä saatujen tulosten perusteella ei ole huolta turvallisuudesta ihmisillä.

Mutageenisuustutkimusten tulokset eivät olleet yhdenmukaisia. Tulokset hiiren lymfoomasolulinjassa olivat positiivisia, mutta tulokset *in vivo* mikronukleuskokeesta sekä *in vivo* ja *in vitro* DNA-korjauskokeesta olivat negatiivisia. Karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

10 mg tabletti:

Tabletidiin: mannitoli, magnesiumoksidi, matala-substituoitu hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti.

Sisäpäälyste: etyyliiselluloosa, magnesiumoksidi.

Enteropäälyste: hypromelloosiftalaatti, diasetyloitu monoglyseridi, talkki, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172), karnaubavaha.

Painomuste: valkoinen shellakka, musta rautaoksidi (E 172), absoluuttinen etanoli, 1-butanoli

20 mg tabletti:

Tabletidiin: mannitoli, magnesiumoksidi, matala-substituoitu hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti.

Sisäpäälyste: etyyliiselluloosa, magnesiumoksidi.

Enteropäälyste: hypromelloosiftalaatti, diasetyloitu monoglyseridi, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha.

Painomuste: valkoinen shellakka, punainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha, glyseriinirasvahappoesteri, absoluuttinen etanoli, 1-butanoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle +25 °C. Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiini).

Pakkauskoot: 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112, 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eisai AB, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Ruotsi.

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Pariet 10 mg tabl.: 13715

Pariet 20 mg tabl.: 13716

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.2.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2017