

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 eroosiivinen 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 / vanhuksset

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.

Ristiyliherkkyyksireaktioiden riskiä muiden protonipumpun estäjien (PPI) tai substituutujen bentsimidatsolien 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 rabepratsolin hoidon 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 rabepratsolin hoidon lopettamisen jälkeen.

Lievää tai keskivaikavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa verrokki 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 hypomagnesemia 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 hypomagnesemiaa 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 suuriannoksisisessa 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 pitkäaikaisoidossa, 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 laboratoriotuloksiin

Kromogranini 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Rabepratsolia ottavilla potilailla on havaittu akuuttia tubulointerstitiaalfriittä (ATIN), joka voi ilmetä koska tahansa rabepratsolihoiton aikana (ks. kohta 4.8). Akuutti tubulointerstitiaalfriitti voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi. Epäiltäessä akuuttia tubulointerstitiaalfriittä (ATIN) on rabepratsolihoito lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava heti.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enterotabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rabepratsolinatrium saa aikaan voimakkaan ja pitkään kestäväen mahahapon erityksen eston. Interaktioita sellaisten yhdisteiden kanssa, joiden imeytyminen riippuu pH:sta, saattaa esiintyä. Samanaikaisesti rabepratsolinatriumin kanssa annettaessa ketokonatsolin ja itrakonatsolin 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 antasideja 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 pienenemiseen atanazaviirin 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. Imettävillä 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 keskivaikkeitä 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		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys ^{1,2}		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus		Hyponatremia Hypomagnesiumia 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			

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Vatsakipu Ummetus Ilmavaivat Mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Dyspepsia Suun kuivuminen Röyhtäily	Mahatulehdus Suutulehdus Makuaistin häiriöt		Mikroskooppi nen koliitti
Maksa ja sappi			Maksatulehdus 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)	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus ⁴
Luusto, lihakset ja sidekudos	Määrittelemätön kipu Selkäkipu	Lihaskipu Jalan lihaskouristus Nivelkipu Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma ⁴			
Munuaiset ja virtsatie		Virtsatieinfektio	Tubulointerstiaali nefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)		
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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään 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 tahallista 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 lääkettä. 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⁺-ATP-asiä (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 limakalvoilta. 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 basaalieritys 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 gastriniin:

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin 10 tai 20 mg rabepratsolinatriumia kerran päivässä enimmillään 43 kuukauden ajan. Seerumin gastrinipitoisuus suureni ensimmäisten 2 - 8 hoitoviikon aikana kuvastaen mahahapon eritystä estävää vaikutusta, ja pysyi vakaana hoidon aikana. Gastriniarvot 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, gastritiin vaikeusasteessa, atrofisen gastritiin 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, hiilihydraattineenvalmistukseen 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 häättöön.

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus 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.

Pediatriiset potilaat

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Pariet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien Zollinger-Ellison oireyhtymän, pohjukkaisuoli- ja mahahaavan hoidossa (ks. tiedot pediatriesta käytöstä kohdasta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pariet on rabepratsolinatriumia sisältävä mahahapon kestävä enterotabletti. Tämä lääkekuoto 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.

Metabolija 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 sovitettuna 20 mg rabepratsolikerta-annoksen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on stabiili loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, joka vaatii hemodialyysia (kreatiniinipuhdistuma ≤ 5 ml/min/1,73 m²), rabepratsolinatriumin jakautuminen oli hyvin samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Näiden potilaiden AUC ja C_{max} olivat noin 35 % pienempiä kuin vastaavat arvot terveillä koehenkilöillä. Rabepratsolin puoliintumisaikan 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.

Vanhukset

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:

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

Sisäpäällyste: etyyliiselluloosa, magnesiumoksidi.

Enteropäällyste: 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:

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

Sisäpäällyste: etyyliiselluloosa, magnesiumoksidi.

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

Painomuste: valkoinen shellakka, punainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha, glyseriiniirasvahappesteri, 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 pakkaus koot

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiini).

Pakkaus koot: 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 15, 182 33 Danderyd, Ruotsi.

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Pariet 10 mg tabl.: 13715 (FI)

Pariet 20 mg tabl.: 13716 (FI)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.2.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pariet 10 mg enterotablett

Pariet 20 mg enterotablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

9,42 mg rabeprazol motsvarande 10 mg rabeprazolnatrium. 18,85 mg rabeprazol motsvarande 20 mg rabeprazolnatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

10 mg: Ljusröda, filmdragerade bikonvexa tabletter märkta E241 på ena sidan.

20 mg: Gula, filmdragerade bikonvexa tabletter märkta E243 på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pariet tabletter är indicerade för:

- behandling av aktivt duodenalulcus.
- behandling av aktivt benigt ventrikelulcus.
- behandling av symtomatisk erosiv eller ulcerativ gastro-esofageal refluxsjukdom (GERD).
- långtidsbehandling av gastro-esofageal refluxsjukdom (GERD underhållsbehandling).
- symtomatisk behandling av måttlig till mycket svår gastroesofageal refluxsjukdom (symtomatisk GERD).
- Zollinger-Ellisons syndrom.
- i kombination med lämpliga antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med peptiska sår. Se avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och äldre

Aktivt duodenalulcus och aktivt benigt ventrikelulcus: Rekommenderad oral dos för både aktivt duodenalulcus och aktivt benigt ventrikelulcus är 20 mg dagligen på morgonen.

Flertalet patienter med aktivt duodenalulcus läker inom fyra veckor. En del patienter kan dock behöva ytterligare fyra veckors behandling för att erhålla läkning. De flesta patienter med aktivt benigt ventrikelulcus läker inom sex veckor. Dock kan även här ett fåtal patienter behöva ytterligare sex veckors behandling för att läkning skall uppnås.

Erosiv eller ulcerativ gastroesofageal refluxsjukdom (GERD): Den rekommenderade perorala dosen för detta tillstånd är 20 mg dagligen under fyra till åtta veckor.

Långtidsbehandling av gastro-esofageal refluxsjukdom (GERD underhållsbehandling): Som långtidsbehandling kan Pariet 20 mg eller 10 mg ges dagligen beroende på hur patienten svarar på behandlingen.

Symtomatisk behandling av måttlig till mycket svår gastroesofageal refluxsjukdom (symtomatisk GERD): 10 mg en gång dagligen till patienter utan esofagit. Om symtomfrihet inte uppnåtts efter 4 veckor, bör patienten utredas vidare. Sedan symtomen avklingat kan återkommande symtom behandlas genom vid behovs-medicinering, med doseringen 10 mg en gång dagligen vid behov.

Zollinger-Ellisons syndrom: Rekommenderad startdos för vuxna är 60 mg en gång dagligen. Dosen kan titreras upp till 120 mg per dag, anpassat till den enskilda patienten. Doser upp till 100 mg kan ges en gång dagligen. För dosen 120 mg kan uppdelade doser krävas med 60 mg 2 gånger dagligen. Behandlingen skall pågå så länge det är kliniskt indicerat.

Eradikering av H. pylori: Hos patienter med *H. pylori* infektion rekommenderas följande behandling under 7 dagar:

Pariet 20 mg två gånger dagligen + klaritromycin 500 mg två gånger dagligen och amoxicillin 1000 mg två gånger dagligen.

För indikationer som doseras en gång dagligen bör Pariet tabletter tas på morgonen före frukost. Visserligen har varken tidpunkten på dagen eller samtidigt födointag visats ha någon effekt på aktiviteten av rabeprazolnatrium, men denna doseringsregim underlättar följsamheten.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

För behandling av patienter med svår leverfunktionsnedsättning, se avsnitt 4.4.

Barn:

Pariet bör inte ges till barn eftersom erfarenhet saknas för denna patientgrupp.

Administreringsätt

Patienterna skall informeras om att Pariet enterotabletter inte får tuggas eller krossas utan skall sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnena listade i avsnitt 6.1. Pariet är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Symtomlindring efter behandling med rabeprazolnatrium utesluter inte ventrikelmalignitet eller esofageal malignitet. Av denna anledning skall malignitet uteslutas innan behandling med Pariet inleds.

Patienter som står på långtidsbehandling (särskilt de som behandlats längre än ett år) bör kontrolleras regelbundet. Risk för korsallergi med andra protonpumpshämmare (PPI) eller substituerade benzimidazoler kan inte uteslutas.

Patienterna skall informeras om att Pariet enterotabletter inte får tuggas eller krossas utan skall sväljas hela.

Pariet bör inte ges till barn eftersom erfarenhet saknas för denna patientgrupp.

Det finns rapporter från klinisk användning på blod dyskrasi (trombocytopeni och neutropeni). I majoriteten av fallen där en alternativ orsak inte kunde identifieras var fallen okomplicerade och försvann efter utsättande av rebeprazol.

Man har sett leverenzymförändringar i kliniska studier och vid klinisk användning. I majoriteten av fallen där en alternativ orsak inte kunde identifieras var fallen okomplicerade och försvann efter utsättande av rebeprazol.

Inga data som tyder på allvarliga läkemedelsrelaterade säkerhetsproblem har observerats i studier på patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämfört med ålders- och könsmatchade friska kontroller. Eftersom kliniska data saknas från användning av Pariet på patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör förskrivaren dock iaktta försiktighet när behandling med Pariet påbörjas hos dessa patienter.

Samtidig administrering av atazanavir med Pariet rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Behandling med PPIer, inklusive Pariet, kan eventuellt öka risken för mag-tarminfektioner såsom *Salmonella*, *Campylobacter* och *Clostridium difficile* (se avsnitt 5.1).

PPIer, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att PPIer kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer.

Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med PPIer såsom Pariet. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med PPI.

När patienter förväntas behandlas med PPIer under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med PPI påbörjas och följas under behandlingen.

Samtidig användning av rebeprazol och metotrexat

Litteraturstudier tyder på att samtidig användning av PPIer och metotrexat (framförallt vid högdosbehandling, se produktresumén för metotrexat) kan höja koncentrationen och förlänga tiden i serum för metotrexat och/eller dess metaboliter, vilket kan leda till toxiska effekter av metotrexat. Vid högdosbehandling med metotrexat kan en tillfällig utsättning av PPI övervägas hos vissa patienter.

Påverkan på vitamin B12-absorption

Rabeprazolnatrium kan, liksom övriga syrahämmande läkemedel, minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B12-absorption eller om motsvarande kliniska symtom uppkommer.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpsinhibitorer är förenade med mycket ovanliga fall med SLCE. Om lesioner uppstår, i synnerhet på solexponerade hudområden och åtföljs av artralgi, skall patienten söka vård omgående och läkaren bör överväga att avbryta behandling med Pariet. SLCE efter föregående behandling med

en protonpumpsinhibitor kan öka risken för SLCE med andra protonpumpsinhibitorer.

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa utredningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Pariet avbrytas minst 5 dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandling med PPIer avbröts.

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit (TIN) har observerats hos patienter som tar rabeprazol och kan uppträda när som helst under rabeprazolbehandling (se avsnitt 4.8). Akut tubulointerstitiell nefrit kan utvecklas till njursvikt. Behandling med rabeprazol ska avbrytas vid misstänkt TIN, och lämplig behandling ska sättas in omedelbart.

Innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per enterotablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rabeprazolnatrium ger kraftig och långvarig hämning av syrasekretionen i magsäcken. Interaktion med ämnen vars absorption är pH-beroende kan uppträda. Samtidig administration av rabeprazolnatrium med ketokonazol och itraconazol kan resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna av dessa medel. En del patienter kan därför behöva övervakas för att avgöra om dosjustering krävs när ketokonazol och itraconazol tas samtidigt med Pariet.

I kliniska prövningar användes antacida samtidigt med Pariet, och i en specifik interaktionsstudie (läkemedel-läkemedel) sågs ingen interaktion med flytande antacida.

Samtidigt intag av atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg med omeprazol (40 mg en gång dagligen) eller atazanavir 400 mg med lansoprazol (60 mg en gång dagligen) till friska frivilliga resulterade i en betydande minskning av atazanavir exponering. Absorptionen av atazanavir är pH-beroende. Även om det inte är studerat så förväntas liknande resultat med övriga PPIer. Därför bör inte PPIer, inklusive rabeprazol, ges samtidigt som atazanavir (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Fallbeskrivningar, publicerade populations-farmakokinetiska studier samt retrospektiva analyser tyder på att samtidig administrering av protonpumpshämmare och metotrexat (framförallt vid högdosbehandling; se produktresumén för metotrexat) kan höja koncentrationen och förlänga tiden i serum för metotrexat och/eller dess metabolit, hydroximetotrexat. Inga formella interaktionsstudier mellan metotrexat och PPIer har dock utförts.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data avseende säkerheten av rabeprazol vid graviditet hos människa. Reproduktionsstudier utförda på råttor och kanin har inte visat några tecken på nedsatt fertilitet eller skada på fostret under behandling med rabeprazolnatrium, men viss passage över placenta till fostret uppträdde hos råttor. Pariet är kontraindicerat under graviditeten.

Amning

Det är inte känt om rabeprazolnatrium utsöndras i bröstmjolk hos människa. Inga studier har utförts på ammande kvinnor. Rabeprazolnatrium utsöndras dock i bröstmjölken hos råttor. Av denna anledning skall Pariet inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på de farmakodynamiska egenskaperna och biverkningsprofilen är det inte troligt att Pariet har någon inverkan på förmågan att köra bil eller att handha maskiner. Om vakenhetsgraden påverkas på grund av somnolens rekommenderas dock att bilkörning och handhavande av maskiner undviks.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av rabeprazol i kontrollerade kliniska prövningar var huvudvärk, diarré, buksmärtor, asteni, flatulens, utslag och muntorrhet. Flertalet biverkningar i de kliniska prövningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad och övergående i sin natur.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och/eller vid klinisk användning.

Frekvenser:

Vanlig (>1/100, <1/10), Mindre vanlig (>1/1000, <1/100), Sällsynt (>1/10 000, <1/1000), Mycket sällsynt (<1/10 000), Inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
Infektioner och infestationer	Infektion				
Blodet och lymfsystemet			Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni Leukocytos		
Immunsystemet			Överkänslighet ^{1,2}		

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
Metabolism och nutrition			Anorexi		Hyponatremi Hypomagnesemi ⁴
Psykiska störningar	Sömlöshet	Nervositet	Depression		Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Somnolens			
Ögon			Synstörning		
Blodkärl					Perifert ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta Faryngit Rinit	Bronkit Sinuit			
Mag- tarmkanalen	Diarré Kräkning Illamående Buksmärta Förstoppning Flatulens Funduskörtel polyper (godartade)	Dyspepsi Muntorrhet Rapning	Gastrit Stomatit Smakstörning		Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar			Hepatit Gulsot Leverencefalopati ³		
Hud och subkutan vävnad		Utslag Erytem ²	Klåda Svettning Bullösa reaktioner ²	Erythema multiforme Toxisk epidermal nekrolys (TEN) Stevens-Johnsons syndrom (SJS)	Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE) ⁴
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Ospecifik smärta Ryggsmärta	Myalgi Benkramper Atralgi Höft-, handleds- eller			

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
		kotfrakturer ⁴			
Njurar och urinvägar		Urinvägsinfektion	Tubulointerstiell nefrit (med möjlig progression till njursvikt)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni Influensaliknande sjukdom	Bröstmärta Frossa Feverstillstånd			
Undersökningar		Förhöjda lever- enzymer ³	Viktökning		

¹ Inkluderande svullnad i ansiktet, hypotoni och dyspné.

² Erytem, bullösa reaktioner och överkänslighetsreaktioner har vanligtvis gått tillbaka när behandlingen satts ut. ³ Leveragefalopati har i sällsynta fall rapporterats hos patienter med underliggande cirrhos. Då behandling med Pariet påbörjas hos patienter med allvarlig leverdysfunktion rekommenderas försiktighet (se avsnitt 4.4).

⁴ Se avsnitt 4.4

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering är begränsad. Den högsta kända dos som en patient exponerats för har inte överskridit 60 mg 2 gånger dagligen eller 160 mg 1 gång dagligen. Effekterna är i allmänhet minimala, motsvarar den kända biverkningsprofilen och är övergående utan ytterligare medicinsk intervention. Ingen specifik antidot är känd. Rabeprazolnatrium är proteinbundet i hög grad och är därför ej dialyserbart. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande

åtgärders skall vidtas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Matmältningsystemet och metabolism, medel vid magsår och gastroesofagal refluxsjukdom (GERD), PPIer, ATC-kod: A02BC04

Verkningsmekanism

Rabeprazolnatrium tillhör en grupp av antisekretoriska läkemedel, de substituerade benzimidazolerna, som inte har några antikolinerga eller H₂-histamin-antagonistegenskaper men som undertrycker syrasekretionen genom specifik inhibition av H⁺/K⁺-ATPas-enzymet (syra- eller protonpumpen). Effekten är dosrelaterad och leder till hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion oberoende av stimulus. Djurstudier tyder på att rabeprazolnatrium försvinner snabbt från både plasma och magsäcksslemhinna efter administrering. Rabeprazol som är en svag bas, absorberas snabbt efter alla doser och ackumuleras i den sura miljön i parietalcellen. Rabeprazol omvandlas till den aktiva sulfenamiden genom protonisering och reagerar därefter med tillgängliga cysteiner på protonpumpen.

Antisekretorisk aktivitet

Efter peroral tillförsel av en 20 mg dos av rabeprazolnatrium sätter den antisekretoriska effekten in inom en timme med maxeffekt inom 2-4 timmar. Hämningen av basal och födostimulerad syrasekretion 23 timmar efter den första dosen av rabeprazolnatrium är 69 % respektive 82 % och hämningen kvarstår upp till 48 timmar. Den hämmande effekten av rabeprazolnatrium på syrasekretionen ökar något med upprepad dosering en gång dagligen och steady state nås efter tre dagar. När läkemedlet sätts ut normaliseras den sekretoriska aktiviteten över 2-3 dagar.

Minskad magsyra oavsett orsak, inklusive PPIer såsom rabeprazol, ökar antalet bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Behandling med protonpumpshämmare kan eventuellt öka risken för mag-tarminfektioner såsom *Salmonella*, *Campylobacter* och *Clostridium difficile*.

Effekter på serumgastrin

I kliniska studier har patienter behandlats med 10 eller 20 mg rabeprazolnatrium en gång dagligen i upp till 43 månader. Serumgastrinet ökade de första 2 till 8 veckorna vilket speglar den hämmande effekten på syrasekretionen och låg sedan stabilt under tiden behandlingen pågick. Gastrinvärdena återgår vanligtvis till samma nivåer som före behandling inom 1-2 veckor efter utsättande av behandlingen.

Biopsier från magsäcksslemhinnan på människa från antrum och fundus från över 500 patienter som fått rabeprazol eller jämförande behandling under upp till åtta veckor har inte visat några förändringar i histologin för ECL-celler, graden av gastrit, incidensen av atrofisk gastrit, intestinal metaplasi eller distributionen av *H. Pylori*-infektion. Hos över 250 patienter som följts under 36 månaders kontinuerlig behandling sågs ingen signifikant förändring jämfört med baseline.

Andra effekter

Systemiska effekter av rabeprazolnatrium i CNS och de kardiovaskulära och respiratoriska systemen har inte observerats hittills. Rabeprazolnatrium i en peroral dos om 20 mg under två veckor hade ingen effekt på tyroideafunktion, kolhydratmetabolism eller cirkulerande nivåer av paratyroidhormon, kortisol, östrogen, testosteron, prolaktin, kolekystokinin, sekretin, glukagon, follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande

hormon (LH), renin, aldosteron eller somatotropa hormoner.

Studier på friska individer har visat att rabeprazolnatrium inte har någon kliniskt signifikant interaktion med amoxicillin. Rabeprazol påverkar inte plasmakoncentrationen av amoxicillin och klaritromycin negativt vid samtidig behandling av *H. pylori*-infektion i övre gastrointestinalkanalerna.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med PPIer ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Pediatrisk population

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har skjutit upp skyldigheten att lämna in studieresultat av Pariet vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom i pediatrik population (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har avstått från skyldigheten att skicka in studieresultat av Pariet vid behandling av Zollinger-Ellisons syndrom, duodenalulcus och ventrikelulcus (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pariet enterotabletter är en magsaftresistent beredning av rabeprazolnatrium. En beredningsform av detta slag är nödvändig eftersom rabeprazol är syralabilt. Absorption av rabeprazol börjar därför först efter det att tablettorna lämnat magsäcken. Absorptionen är snabb med toppnivåer i plasma av rabeprazol efter ca 3,5 timmar efter en 20 mg dos. Maximal koncentration i plasma (C_{max}) av rabeprazol och ytan under kurvan (AUC) är linjära över ett doseringsintervall av 10-40 mg. Absolut biotillgänglighet av en peroral 20 mg dos (jämfört med intravenös tillförsel) är ca 52 %, i huvudsak beroende på presystemisk metabolism. Biotillgängligheten förefaller inte heller öka efter upprepad tillförsel. Hos friska individer är plasmahalveringstiden ungefär en timme (0,7-1,5 timmar) och totala clearance uppskattas till 283 ± 98 ml/min. Det föreligger ingen kliniskt relevant interaktion med föda. Vare sig födointag eller tiden på dagen när administrering sker påverkar absorptionen av rabeprazolnatrium.

Distribution

Rabeprazol binds till ungefär 97 % till humana plasmaproteiner.

Metabolism och exkretion

Rabeprazolnatrium, liksom andra läkemedel inom gruppen PPIer, metaboliseras via cytokrom P450-systemet (CYP450) i levern. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer tyder på att rabeprazolnatrium metaboliseras av isoenzymer av CYP450 (CYP2C19 och CYP3A4). I dessa studier varken inducerade eller hämmade rabeprazol isoenzymet CYP3A4 vid förväntade human-plasmakoncentrationer. Trots att *in vitro*-studier inte alltid är prediktiva för *in vivo*-status, indikerar dessa studier att ingen interaktion mellan rabeprazol och ciklosporin är att förvänta.

Hos människa är tioetern (M1) och karboxylsyran (M6) de huvudsakliga plasmametaboliterna med sulfonen (M2), desmetyltioetern (M4) och merkaptursyrakonjugatet (M5) mindre betydelsefulla metaboliter som

observerats i lägre koncentrationer. Endast desmetylm metaboliten (M3) har en låg grad av antisekretorisk aktivitet, dock återfinns den inte i plasma.

Efter en oral engångsdos av 20 mg C¹⁴-märkt rabeprazolnatrium återfanns inget oförändrat läkemedel i urinen. Ca 90 % av dosen eliminerades i urinen i huvudsak som två metaboliter, ett merkaptursyrakonjugat (M5) och en karboxylsyra (M6) plus två okända metaboliter. Återstoden av dosen återfanns i faeces.

Kön

Efter justering för kroppsvikt och längd fanns det inga signifikanta skillnader mellan könen i farmakokinetiska parametrar efter en 20 mg engångsdos av rabeprazol.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med stabil, terminal njursvikt som är dialysberoende (kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73m²) var dispositionen av rabeprazol mycket likartad den hos friska frivilliga. AUC och C_{max} hos dessa patienter var ca 35 % lägre än motsvarande parametrar hos friska individer. Halveringstiden för rabeprazol låg i medeltal på 0,82 timmar hos friska individer, 0,95 timmar hos patienter under dialys och 3,6 timmar efter dialys. Clearance hos patienter med njursjukdom som kräver underhållshemodialys var ungefär fördubblad jämfört med friska individer.

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos på 20 mg rabeprazol till patienter med kronisk mild till måttlig nedsatt leverfunktion, fördubblades AUC och halveringstiden för rabeprazol ökade 2-3 gånger jämfört med friska individer. Efter 20 mg dagligen under 7 dagar hade dock AUC ökat till endast 1,5 gånger och C_{max} till endast 1,2 gånger. Halveringstiden för rabeprazol hos patienter med nedsatt leverfunktion var 12,3 timmar jämfört med 2,1 timmar hos friska individer. Det farmakodynamiska svaret (pH-kontroll i ventrikeln) hos de två grupperna var kliniskt jämförbart.

Äldre

Elimination av rabeprazol var något minskad hos äldre patienter. Efter sju dagars behandling med 20 mg rabeprazolnatrium dagligen var AUC ungefär fördubblad och C_{max} ökad med 60 % och t_{1/2} ökad med ungefär 30 % jämfört med unga friska frivilliga. Det förelåg dock inga bevis för ackumulation av rabeprazol.

CYP2C19-polymorfism

Efter en 20 mg dos av rabeprazol dagligen i 7 dagar hade långsamma metaboliserare av CYP2C19 ett AUC och t_{1/2} som var ungefär 1,9 respektive 1,6 gånger högre än motsvarande parametrar hos snabba metaboliserare medan C_{max} endast ökade med ca 40 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter observerades endast vid exponering som i sådan grad överskred den maximala exponeringen i människa att farhågor för säkerheten skall kunna anses försumbara.

Studier avseende mutagenicitet gav inga entydiga resultat. Tester på muslymfomcellinjer gav positivt resultat medan *in vivo* mikronukleustest samt *in vivo* och *in vitro* DNA reparationstest var negativa. Carcinogenicitetsstudier påvisade ingen särskild risk för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

10 mg:

Tablettkärna: mannitol, magnesiumoxid, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat.

Dragering: etylcellulosa, magnesiumoxid.

Enterodragering: hypromellosfталat, diacetylerad monoglycerid, talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), karnaubavax.

Tryckfärg: vit shellack, svart järnoxid (E172), vattenfri etanol, 1-butanol.

20 mg:

Tablettkärna: mannitol, magnesiumoxid, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat.

Dragering: etylcellulosa, magnesiumoxid.

Enterodragering: hypromellosfталat, diacetylerad monoglycerid, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), karnaubavax.

Tryckfärg: vit shellack, röd järnoxid (E172), karnaubavax, triglycerider, vattenfri etanol, 1-butanol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras ej i kylskåp.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor (aluminium/aluminium).

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai AB, Svärdvägen 15, 182 33 Danderyd

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 13715 (FI)

20 mg: 13716 (FI)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-02-01

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-05-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2022