

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pariet 10 mg og 20 mg magasýruþolnar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Pariet 10 mg

Hver tafla inniheldur 10 mg rabeprazolnatrium sem jafngildir 9,42 mg af rabeprazoli.

Pariet 20 mg

Hver tafla inniheldur 20 mg rabeprazolnatrium sem jafngildir 18,85 mg af rabeprazoli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýruþolin tafla.

10 mg: Bleik, filmhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, auðkennd með áletruninni „E241“ á annarri hliðinni.

20 mg: Gul, filmhúðuð tafla, kúpt á báðum hliðum, auðkennd með áletruninni „E243“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pariet töflur eru ætlaðar til meðhöndlunar á:

- Virku skeifugarnarsári.
- Virku góðkynja magasári.
- Einkenum bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum.
- Bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda, langtímameðferð.
- Einkenum í meðallagi alvarlegs til mjög alvarlegs bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda.
- Zollinger-Ellison heilkenni.
- Samhliða viðeigandi sýklalyfjameðferð til upprætingar *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) hjá sjúklingum með ætisár (peptic ulcer). Sjá kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir / aldraðir

Virkt skeifugarnarsár og virkt góðkynja magasár

Ráðlagður skammtur fyrir bæði virkt skeifugarnarsár og virkt góðkynja magasár er 20 mg einu sinni á sólarhring að morgni.

Flestir sjúklingar með virkt skeifugarnarsár ná bata innan fjögurra vikna. Sumir sjúklingar geta þó þurft fjögurra vikna meðferð til viðbótar, til þess að ná bata. Flestir sjúklingar með virkt góðkynja magasár ná bata innan sex vikna. En sem fyrr segir geta sumir sjúklingar þurft sex vikna meðferð til viðbótar, til þess að ná bata.

Bakflæðissjúkdómur frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum

Ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á sólarhring í fjórar til átta vikur.

Langtímameðferð við bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda

Við langtímameðferð má gefa 10 mg eða 20 mg viðhaldsskammt af Pariet einu sinni á sólarhring, háð svörum sjúklings.

Meðferð við einkennum í meðallagi alvarlegs til mjög alvarlegs bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda

10 mg einu sinni á sólarhring handa sjúklingum sem ekki eru með vélindisbólgu. Ef ekki hefur tekist að ná stjórn á einkennum eftir fjögurra vikna meðferð skal rannsaka sjúklinginn nánar. Eftir að einkenni hafa horfið má meðhöndla einkenni sem koma fram að nýju með notkun lyfsins eftir þörfum og nota 10 mg einu sinni á sólarhring þegar þörf er á.

Zollinger-Ellison heilkenni

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir fullorðna er 60 mg einu sinni á sólarhring. Stækka má skammtinn smám saman í 120 mg á sólarhring eftir þörfum hvers sjúklings. Gefa má allt að 100 mg skammt einu sinni á sólarhring. 120 mg skammti getur þurft að skipta og gefa 60 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínísk þörf er á.

*Uppræting á *H. pylori**

Sjúklinga með *H. pylori* sýkingu skal meðhöndla með upprætingarmeðferð. Mælt er með eftirfarandi samsetningu sem gefin er í 7 daga:

- Pariet 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring + claritromycin 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring og amoxicillin 1 g tvisvar sinnum á sólarhring.

Fyrir ábendingar þar sem lyfið er tekið einu sinni á sólarhring á að taka Pariet töflur á morgnana, fyrir mat og þó að hvorki hafi verið sýnt fram á að það hvenær dagsins lyfið er tekið inn né að fæðuneysla hafi áhrif á virkni rabeprazolnátríums þá bætir slík notkun meðferðarfylgni.

Skert starfsemi nýrna eða lifrar

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Sjá kafla 4.4 hvað varðar notkun Pariet handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki er mælt með notkun Pariet handa börnum vegna þess að reynsla af notkun handa þessum hópi er ekki fyrir hendi.

Lyfjagjöf

Aðvara skal sjúklinga um að tryggja hvorki né mylja Pariet töflur heldur gleypa þær í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Þungaðar konur og konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Pariet (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Minnkun sjúkdómseinkenna við meðferð með rabeprazolnátríum útilokar ekki illkynja sjúkdóm í maga eða vélinda. Þess vegna á að útiloka illkynja sjúkdóm áður en meðferð með Pariet er hafin.

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum í langtímameðferð (sérstaklega þeim sem eru meðhöndlaðir lengur en í eitt ár).

Ekki er hægt að útiloka krossofnæmi við aðra prótónpumpuhemla (PPI) eða afleiður benzimidazols.

Aðvara skal sjúklinga um að tryggja hvorki né mylja Pariet töflur heldur gleypa þær í heilu lagi.

Ekki er mælt með notkun Pariet handa börnum vegna þess að reynsla af notkun handa þessum hópi er ekki fyrir hendi.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðmeinum (blóðflagnafæð og daufkyrningafæð). Í flestum tilvikum, þar sem ekki var hægt að skilgreina annan orsakavald, voru tilvikin einföld og gengu til baka þegar meðferð með rabeprazole var hætt.

Vanstarfsemi lifrarensíma hefur komið fram í klínískum rannsóknum og einnig hefur verið greint frá vanstarfsemi lifarensíma eftir markaðssetningu. Í flestum tilvikum, þar sem ekki var hægt að skilgreina annan orsakavald, voru tilvikin einföld og gengu til baka þegar meðferð með rabeprazole var hætt.

Ekki komu fram neinar upplýsingar varðandi efasemdir um öryggi lyfsins í rannsókn hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi samanborið við viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarstarfsemi og báðir hóparnir voru sambærilegir hvað varðar aldur og kyn. Vegna þess að ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun Pariet handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, er þeim sem ávísa lyfinu ráðlagt að gæta varúðar þegar meðferð með Pariet er fyrst hafin hjá slíkum sjúklingum.

Ekki er mælt með samtímisnotkun atazanavir og Pariet (sjá kafla 4.5).

Meðferð með prótónpumpuhemlum, þar með talið Pariet, getur hugsanlega aukið hættuna á sýkingum í meltingarvegi eins og *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile* (sjá kafla 5.1).

Prótónpumpuhemlar, sérstaklega ef notaðir í stórum skömmtum og til lengri tíma (> 1 ár), geta lítillega aukið hættuna á mjaðmar-, úlnliðs- eða hryggbrotum, aðallega hjá öldruðum eða ef aðrir þekktir áhættuþættir eru til staðar. Áhorfsrannsóknir benda til þess að prótónpumpuhemlar geta aukið heildar-áhættu á brotum um 10-40%. Hluti þessarar aukningar getur verið vegna annarra áhættuþátta. Sjúklingar sem eru í hættu á að fá beinþynningu skulu fá umönnun samkvæmt nógildandi klínískum leiðbeiningum og þeir skulu taka inn nægilegt magn af D-vítamíni og kalki.

Hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með prótónpumpuhemlum eins og Pariet í a.m.k. þrjá mánuði, í flestum tilvikum í ár, hefur verið greint frá verulegri blóðmagnesíumlækkun. Alvarlegar birtingarmyndir blóðmagnesíumlækkunar eins og þreyta, kalkstjarfi, óráð, krampar, sundl og slegilstakttruflun geta komið fram en þær geta byrjað lævíslega og ekki eftir þeim tekið. Hjá flestum sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum gekk blóðmagnesíumlækkunin til baka eftir að magnesíumuppbót var gefin og meðferð með prótónpumpuhemlinum var hætt.

Fyrir sjúklinga sem áætlað er að verði á langvarandi meðferð eða þá sem taka prótónpumpuhemla ásamt digoxíni eða lyfjum sem geta valdið blóðmagnesíumlækkun (t.d. þvagræsilyf), skulu heilbrigðisstarfsmenn íhuga að mæla magnesíumgildi áður en meðferð með prótónpumpuhemlum er hafin og öðru hverju meðan á meðferð stendur.

Samhliðanotkun á rabeprazoli með metótrexati

Birtar rannsóknaniðurstöður benda til að samhliðanotkun prótónpumpuhemla með metótrexati (einkum í stórum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun metótrexats) geti aukið magn og lengt tíma aukins styrks metótrexats í sermi og/eða umbrotsefnis þess, sem hugsanlega getur leitt til metótrexateitrunar. Við háskammtagjöf metótrexats mætti hugleiða að hætta meðferð með prótónpumpuhemlinum tímabundið hjá sumum sjúklingum.

Áhrif á frásog B12 vítamíns

Eins og á við um öll lyf sem blokka sýru getur rabeprazolnatríum minnkað frásog á B12 vítamíni (cyanocobalamin) vegna saltsýruskorts eða sýruþurrðar. Þetta skal haft í huga hjá sjúklingum með skerta geymslugetu eða á langtímameðferð með áhættuþætti skerts frásogs B12 vítamíns eða ef viðkomandi klínísk einkenni koma fram.

Meðalbráður húðhelluroði (subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE))

Prótónpumpuhemlar tengjast mjög sjaldgæfum tilvikum um meðalbráðan húðhelluroða (SCLE). Komi meinsemd fram, einkum á svæðum sem eru útsett fyrir sólarljósi, og ef henni fylgir liðverkur, skal sjúklingurinn tafarlaust leita lækni aðstoðar og skal lækinn huga að hætta meðferð með Pariet. Hafi meðalbráður húðhelluroði komið fram við fyrri meðferð með prótónpumpuhemli getur verið aukin hætta á að meðalbráður húðhelluroði komi fram við meðferð með öðrum prótónpumpuhemlum.

Áhrif á niðurstöður rannsókna

Hækkuð gildi Chromogranins A (CgA) geta haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum. Til að koma í veg fyrir þessi áhrif skal stöðva meðferð með Pariet að minnsta kosti fimm dögum fyrir CgA mælingar (sjá kafla 5.1). Ef gildi CgA og gastríns hafa ekki lækkað aftur þannig að þau séu innan viðmiðunarbils við upphafsmælingu skal endurtaka mælingar 14 dögum eftir að meðferð með prótónpumpuhemlum er hætt.

Skert nýrnastarfsemi

Bráð millivefsnýrnápíplubólga (e. acute tubulointerstitial nephritis (TIN)) hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka rabeprazól og hún getur komið frá á hvaða stigi sem er í meðferð með rabeprazóli (sjá kafla 4.8). Bráð millivefsnýrnápíplubólga getur ágerst og valdið nýrnabilun. Hætta skal notkun rabeprazóls ef grunur er um bráða millivefsnýrnápíplubólgu og hefja strax viðeigandi meðferð.

Natríum innihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri magasýrubolinni töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rabeprazolnatríum veldur mikilli og langvarandi hömlun á seytingu magasýru. Fram geta komið milli-verkanir við lyf sem eru háð sýrustigi varðandi frásog. Samhliða notkun rabeprazolnatríums og ketoconazols eða itraconazols getur leitt til verulegrar lækkunar á plasmabéttni þessara lyfja. Því getur þurft að fylgjast með hverjum sjúklingi til að ákveða hvort breyta þarf skammti þegar ketoconazol eða itraconazol eru notuð samhliða Pariet.

Í klínískum rannsóknum voru sýrubindandi lyf notuð samhliða Pariet og í sértækri rannsókn á lyfja-milliverkunum komu ekki fram neinar milliverkanir við sýrubindandi lyf á fljótandi formi.

Samhliða notkun atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg með omeprazole (40 mg einu sinni á sólarhring) eða atazanavir 400 mg með lansoprazole (60 mg einu sinni á sólarhring) hjá heilbrigðum sjálfboda-liðum leiddi til talsverðrar minnkunar á útsetningu atazanavir. Frásog atazanavir er háð sýrustigi. Jafn-vel þótt það hafi ekki verið rannsakað er búist við sambærilegum niðurstöðum hjá öðrum prótón-pumpuhemlum. Því skal ekki að gefa prótónpumpuhemla samtímis atazanavir (sjá kafla 4.4).

Metótrexat

Skýrslur um sjúkdómstilfelli, birtar lyfjahvarfarannsóknir á þýði og afturvirkar greiningar benda til að samhliðagjöf prótónpumpuhemla og metótrexats (aðallega í stórum skömmtum; sjá upplýsingar um ávísun metótrexats) geti aukið magn og lengt tíma aukins styrks metótrexats í sermi og/eða umbrots-efnis þess, hydroxymetótrexats. Þó hafa engar beinar rannsóknir á lyfjamilliverkunum prótónpumpu-hemla og metótrexats verið gerðar.

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi við notkun rabeprazols handa þunguðum konum. Rannsóknir á æxlun, gerðar á rottum og kaninum, hafa hvorki leitt í ljós raskanir á frjósemi né fósturskaða af völdum rabeprazolnatríums, en lítið eitt af lyfinu berst yfir fylgju hjá rottum. Þungaðar konur mega ekki nota Pariet.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort rabeprazolnatríum skilst út í brjóstamjólki. Engar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti hafa verið gerðar. Rabeprazolnatríum skilst þó út í mjólkurkirtlum rotta. Því eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Pariet.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa og aukaverkana er ólíklegt að Pariet skerði hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef árvekni verður minni vegna syfju er þó ráðlegt að forðast akstur og stjórnun flókins vélbúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar, sem greint var frá í stýrðum klínískum rannsóknum á rabeprazolnatríum voru höfuðverkur, niðurgangur kviðverkir, þröttleysi, vindgangur, útbrot og munnþurrkur. Flestar aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum voru vægar eða miðlungs alvarlegar og skammvinnar.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað.

Tíðnin er skilgreind sem: algengar ($> 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($> 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking				
Blóð og eitlar			Daufkymingafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð Hvítfrumnafjölgun		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi ^{1,2}		
Efnaskipti og næring			Lystarleysi		Blóðnatríum-lækkun Blóð-magnesíum-lækkun ⁴
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Taugaóstyrkur	Þunglyndi		Rugl
Taugakerfi	Höfuðverkur Sundl	Svefnhöfgi			
Augu			Sjóntruflanir		
Æðar					Bjúgur á útlimum

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti Kokbólga Nefslímubólga	Berkjubólga Skútabólga			
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst Ógleði Kviðverkir Hægðatregða Vindgangur Kirtilsepar (góðkynja) í magabotni	Meltingar- truflanir Munnþurrkur Ropi	Magabólga Munnbólga Truflanir á bragðs- kyni		Smásæ ristil- bólga
Lifur og gall			Lifrabólga Gula Gallheilakvilli ³		
Húð og undir- húð		Útbrot Roðapöt ²	Kláði Sviti Blöðruviðbrögð ²	Regnboga- roðapöt, drep í húð- þekju, Stevens- Johnson heil- kenni	Meðalbráður húðhelluroði ⁴
Stoðkerfi, stoð- vefur, bein	Óskilgreindir verkir Bakverkir	Vöðvaverkir Sinadráttur í fótum Liðverkir Mjaðmar-, úlnliðs-, eða hryggbrót			
Nýru og þvag- færi		Þvagfærasýk- ingar	Millivefsnýrnapiplu bólga (sem getur ágerst og valdið nýrnabilun)		
Æxlunarfæri og brjóst					Brjóst- stækkun hjá karlmönnum
Almennar auka- verkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi Flensulík ein- kenni	Brjóstverkur Kuldahrollur Hiti			
Rannsóknar- niðurstöður		Aukning lifransíma ³	Þyngdaraukning		

- 1: Þar með talin bjúgur í andliti, lágþrýstingur og andnað.
- 2: Roðapöt, blöðruviðbrögð og ofnæmisviðbrögð hafa yfirleitt gengið til baka eftir að meðferð er hætt.
- 3: Örsjaldan hefur verið tilkynnt um gallheilakvilla hjá sjúklingum með undirliggjandi skorpulífur. Þegar meðferð með Pariet er hafin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ráðlagt að gæta var-
úðar (sjá kafla 4.4).
- 4: Sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun (4.4)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Reynsla hingað til af ofskömmtun af ásettu ráði eða fyrir slysni er takmörkuð. Stærsti skammtur sem vitað er að sjúklingur hafi fengið hefur ekki verið stærri en 60 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 160 mg einu sinni á sólarhring. Áhrifin eru almennt óveruleg, koma fram sem dæmigerðar auka-verkanir og ganga til baka án frekari lækninga. Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Rabeprazolnatrium er mjög mikið próteinbundið og því er ekki unnt að fjarlægja það með skilun. Eins og við aðra ofskömmtun á að veita meðferð í samræmi við einkenni og almenna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyflrif

Flokkun eftir verkun: Meltingarfæra- og efnaskiptalyf, lyf við sársjúkdómi og maga- og vélindis bak-flæði, prótónpumpuhemlar. ATC flokkur: A02BC04.

Verkunarháttur

Rabeprazolnatrium tilheyrir flokki andseytandi efna, benzimidazolafleiða, sem hafa hvorki andkólín-virka né H_2 histaminblokkandi eiginleika, en bæla seytingu magasýru með sértækri hömlun á H^+/K^+ -ATPasa ensíminu (sýru- eða prótónpumpan). Áhrif eru skammtaháð og leiða til hömlunar á bæði grunn- og örvaðri sýrulosun, óháð áreiti. Dýrarannsóknir benda til þess að eftir gjöf, hverfi rabeprazolnatrium hratt bæði úr plasma og magaslímhúð. Rabeprazol er veikur basi og frásogast því hratt eftir alla skammta og safnast í súrt umhverfi parietal frumna. Rabeprazol tengist prótónu og myndar virkt súlfónamíðform og hvarfast svo við aðgengilegt cystein á prótónpumpunni.

Andseytandi virkni

Eftir inntöku 20 mg skammts af rabeprazolnatrium hefst andseytandi verkun innan einnar klst., hámarksáhrif koma fram innan 2-4 klst. Hömlun á grunnlosun sýru 23 klst. eftir fyrsta skammt af rabeprazolnatrium er 69% og 82% á fæðuörvaðri sýrulosun og hömlun helst í allt að 48 klst. Hamlandi áhrif rabeprazolnatriums á sýrulosun aukast dálítið með endurtekinni skömmtun einu sinni á sólarhring. Jafnvægi á hömlun næst eftir þrjá daga. Þegar notkun lyfsins er hætt, verður seytingarvirkni eðlileg á 2-3 dögum.

Minnkuð magasýra af ýmsum orsökum, þar með talið vegna prótónpumpuhemla eins og rabeprazols, eykur fjölda baktería sem eru venjulega til staðar í meltingarveginum. Meðferð með prótónpumpu-hemlum getur hugsanlega aukið hættuna á sýkingum í meltingarvegi eins og *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

Áhrif á gastrín í sermi

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar meðhöndlaðir einu sinni á sólarhring með 10 mg eða 20 mg af rabeprazolnatrium í allt að 43 mánuði. Gastrínþéttni í sermi jókst á fyrstu 2 til 8 vikunum sem endurspeglar hamlandi áhrif á sýrulosun og hélst stöðug meðan á meðferð stóð. Gildi gastríns urðu eins og fyrir meðferð, venjulega innan 1-2 vikna eftir að meðferð var hætt.

Í vefjasýnum úr hliðum (antrum) og botni (fundus) magans frá fleiri en 500 sjúklingum sem fengu rabeprazolnatrium eða sambærilega meðferð í allt að 8 vikur hafa ekki greinst vefjafræðilegar breytingar á ECL (enterochromaffin-like) frumum, breytingar á magabólguþigi, tíðni magavissunar (atrophic gastritis), vefjaummyndun í þörmum (intestinal metaplasia) eða dreifingu *H. pylori* sýkinga. Hjá fleiri en 250 sjúklingum sem fylgst var með í 36 mánaða stöðugri meðferð, fundust engar marktækar breytingar miðað við upphafsgildi.

Önnur áhrif

Hingað til hafa ekki sést altæk (systemic) áhrif rabeprazolnatriums á miðtaugakerfi, hjarta- og æðakerfi og öndunarfæri. Rabeprazolnatrium sem gefið var með inntöku í 20 mg skömmtum í 2 vikur, hafði engin áhrif á starfsemi kalkkirtla, kolvetnaefnaskipti eða blóðþéttni skjaldkirtilshormóns,

hydrocortisons, estrogens, testosterons, prolactins, colecystokinins, secretins, glucagons, FSH, LH, renins, aldosterons og vaxtarhormóns.

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum hafa sýnt að rabeprazolnatriúm hefur ekki klínískt marktækar milliverkanir við amoxicillin. Rabeprazol hefur hvorki neikvæð áhrif á plasmaþéttni amoxicillins né claritromycins þegar þessi lyf eru notuð samtímis í þeim tilgangi að uppræta *H. Pylori* sýkingu í efri hluta meltingarfæra.

Meðan á meðferð stendur með lyfjum sem hindra seytingu eykst magn gastríns í sermi sem viðbrögð við minnkaðri seytingu á magasýrum. Gildi CgA hækka einnig vegna minnkaðrar magasýru. Hækkað gildi CgA getur haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum.

Aðgengileg birt sönnunargögn benda til þess að hætta skuli notkun prótónpumpuhemla fimm dögum til tveimur vikum fyrir CgA mælingar. Það er til þess að gefa CgA gildum, sem geta verið hækkuð vegna meðferðar með prótónpumpuhemlum, tíma til að lækka aftur svo þau verði innan viðmiðunarbils.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Pariet hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pariet hjá öllum undirhópum barna við meðferð á Zollinger-Ellison heilkenni, skeifugarnarsári og magasári (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Pariet er rabeprazolnatriúm á formi magasýrupolinna taflna. Þetta lyfjaform er nauðsynlegt vegna þess að rabeprazol er óstöðugt í sýru. Frásög rabeprazols hefst þess vegna ekki fyrr en taflan fer úr maga. Frásög er hratt, hámarksþéttni rabeprazols kemur fram um 3,5 klst. eftir 20 mg skammt. Hámarksþéttni (C_{max}) rabeprazols í plasma og flatarmál undir þéttiferli (AUC) eru línuleg á skammtabilinu 10 mg til 40 mg. Heildaraðgengi eftir inntöku 20 mg skammts (samanborið við gjöf í bláæð) er um 52% aðallega vegna umbrota áður en lyfið dreifist um líkamann. Auk þess virðist aðgengi ekki aukast við endurtekna gjöf. Hjá heilbrigðum einstaklingum er helmingunartími um ein klst. (frá 0,7 til 1,5 klst.) og heildarúthreinsun í líkamanum er áætluð 283 ± 98 ml/mín. Engin klínísk milliverkun við fæðu sem skiptir máli kom fram. Hvorki matur né sá tími dagsins sem lyfið er gefið hefur áhrif á frásög rabeprazolnatriúms.

Dreifing

Rabeprazol er um 97% bundið plasmapróteinum í mönnum.

Umbrot og útskilnaður

Eins og önnur lyf í flokki prótónpumpuhemla umbrotnar rabeprazolnatriúm fyrir tilstilli cytokrom P450 (CYP 450) lyfjaumbrotakerfis lifrar. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrýmisögnum úr mönnum benda til þess að rabeprazolnatriúm sé umbrotið af ísóensímum CYP450 (CYP2C19 og CYP3A4). Í þessum rannsóknum hvorki örvaði né hamlaði rabeprazol CYP3A4 við plasmaþéttni sem gera má ráð fyrir í mönnum; og jafnvel þó að *in vitro* rannsóknir séu ekki alltaf forspá þess sem gerist *in vivo* benda þessar niðurstöður til þess að ekki sé að vænta milliverkana á milli rabeprazols og ciclosporins. Hjá mönnum eru tioeter (M1) og karboxýlsýra (M6) aðalumbrots-efni í plasma auk súlfons (M2), desmetýltioeters (M4) og merkaptúrsýruafleiðu (M5) sem eru lítilvæg umbrotsefni sem greinast í

minna mæli. Einungis desmetýl umbrotsefnið (M3) hefur lítills háttar andseytingarvirkni, en er ekki til staðar í plasma.

Eftir einn inntekinn 20 mg skammt af ^{14}C merktu rabeprazolnátríum, var ekkert óbreytt lyf skilið út í þvagi. Brotthvarf um 90% af skammtinum varð í þvagi aðallega sem tvö umbrotsefni: merkaptúrsýru-afleiða (M5) og karboxýlsýra (M6), ásamt tveimur óþekktum umbrotsefnum. Afgangur skammtsins kom fram í hægðum.

Kyn

Ef tekið er tillit til líkamsþyngdar og hæðar er enginn marktækur munur á lyfjahvarfagildum milli kynja eftir einn 20 mg skammt af rabeprazolnátríum.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með stöðuga nýrnabilun á lokastigi sem þurfa reglulega blóðskilun (úthreinsun kreatínins $\leq 5 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$), var dreifing rabeprazols mjög svipuð og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Gildi AUC og C_{max} hjá þessum sjúklingum voru um 35% lægri en samsvarandi gildi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími rabeprazols var að meðaltali 0,82 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 0,95 klst. hjá sjúklingum meðan á blóðskilun stóð og 3,6 klst. eftir skilunina. Úthreinsun lyfsins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma sem þurftu reglulega blóðskilun var um tvöfalt hærri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Skert lifr starfsemi

Eftir einn 20 mg skammt af rabeprazoli hjá sjúklingum með langvinna vægt til í meðallagi skerta lifr starfsemi var AUC tvöfalt og helmingunartími rabeprazols jókst 2-3 falt samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Þó hafði AUC einungis aukist 1,5 falt eftir 20 mg dagsskammt í 7 daga og C_{max} einungis 1,2 falt. Helmingunartími rabeprazols hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi var 12,3 klst. samanborið við 2,1 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Lyfhrifasvörun (stýring á magasýrustigi) í hópunum tveimur var klínískt sambærileg.

Aldraðir

Brotthvarfshraði rabeprazols var heldur lægri hjá öldruðum. Eftir 7 daga á 20 mg sólarhringsskammti af rabeprazolnátríum u.þ.b. tvöfaldaðist AUC og C_{max} jókst um 60% og $t_{1/2}$ jókst um nær 30% samanborið við yngri, heilbrigða sjálfboðaliða. Engin merki uppsöfnunar á rabeprazoli komu þó fram.

CYP2C19 fjölbrigði

Eftir 20 mg sólarhringsskammt af rabeprazoli í 7 daga var AUC um 1,9 sinnum stærra hjá þeim sem eru með hæg CYP2C19 umbrot samanborið við þá sem eru með hröð umbrot og $t_{1/2}$ um 1,6 sinnum lengri meðan C_{max} jókst einungis um 40%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk áhrif komu einungis fram við útsetningu sem var það mikið meiri en hámarksútsetning hjá mönnum að á grundvelli upplýsinga frá dýrum eru efasemdir um öryggi varðandi notkun lyfsins handa mönnum vart til staðar.

Rannsóknir á stökkbreytingaáhrifum leiddu til tvíráðna niðurstaðna. Prófanir á eitilfrumlinu músa voru jákvæð en *in vivo* örkjarna og *in vivo* og *in vitro* DNA viðgerðapróf voru neikvæð.

Rannsóknir á krabbameinsáhrifum sýndu enga sérstaka áhættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni: Mannitól, magnesíumoxíð, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat.

Undirhúð: Etýlsellulósi, magnesíumoxíð.

Sýruhúð (10 mg töflur): Hýprómellósapalat, tvíacetýltengd einglýceríð, talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172), carnaubavax.

Sýruhúð (20 mg töflur): Hýprómellósapalat, tvíacetýltengd einglýceríð, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172), carnaubavax.

Merkiblek (10 mg töflur): Hvítt flögulakk, svart járnoxíð (E172), vatnsfrítt etanól, 1-bútanól.

Merkiblek (20 mg töflur): Hvítt flögulakk, rautt járnoxíð (E172), carnauba vax, glýserín fitusýruester, vatnsfrítt etanól, 1-bútanól.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki geyma í kæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnuspjald (ál/ál):

Pakkningastærðir:

10 mg: 28, 56, 98 eða 112 töflur.

20 mg: 14, 28, 56, 98, 112 eða 120 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Eisai AB

Svärdvägen 15

182 33 Danderyd

Svíþjóð.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 mg magasýrupólin tafla: MTnr 990403 (IS)

20 mg magasýrupólin tafla: MTnr 990404 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. október 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. desember 2022.