

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.
- Einkennum bakflæðissjúkdóms frá maga í vélinda með fleiðri eða sárum.
- Bakflæðissjúkdómi frá maga í vélinda, langtíma meðferð.
- Einkennum 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 svörun 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 einkennum 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 tyggja 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.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Pariet (sjá kafla 4.6 og 5.3).

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 tyggja 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 lifrarensíma 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 ávísar 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 lítilllega 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 heildaráhættu 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 núgildandi 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 blóðmagnesiúmlækkun. Alvarlegar birtingarmyndir blóðmagnesiúmlækkunar eins og þreyta, kalkstjarfi, óráð, krampar, sundl og slegilstaktruflun geta komið fram en þær geta byrjað lævíslega og ekki eftir þeim tekið. Hjá flestum sjúklingum sem urðu fyrir áhrifum gekk blóðmagnesiúmlækkunin til baka eftir að magnesiúmpþót 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 blóðmagnesiúmlækkun (t.d. þvagræsilyf), skulu heilbrigðisstarfsmenn íhuga að mæla magnesiúmgildi áður en meðferð með prótónpumpuhemlum er hafin og örðu 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 háskammtgjöf 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 rabeprazolnatriúm 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 læknaaðstoðar og skal lækningin íhuga 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 millivefsnýrnapiþubólga (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 millivefsnýrnapiþubólga getur ágerst og valdið nýrnabilun. Hætta skal notkun rabeprazóls ef grunur er um bráða millivefsnýrnapiþubólgu og hefja strax viðeigandi meðferð.

Natríum innihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri magasýruþolinni 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 milliverkanir 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 lyfjamilliverkunum komu ekki fram neinar milliverkanir við sýrubindandi lyf á fljóttandi 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 sjálfbodaliðum leiddi til talsverðrar minnkunar á útsetningu atazanavir. Frásog atazanavir er háð sýrustigi. Jafnvel þótt það hafi ekki verið rannsakað er búist við sambærilegum niðurstöðum hjá öðrum prótónpumpuhemlum. 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 umbrotsefnis þess, hydroxymetótrexats. Þó hafa engar beinar rannsóknir á lyfjamilliverkunum prótónpumpuhemla og metótrexats verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Faraldsfræðilegar upplýsingar hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (yfir 1.000 þunganir) benda ekki til marktækt aukinnar hættu á alvarlegum meðfæddum vansköpunum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Pariet á eingöngu að nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en óvissan um hugsanleg skaðleg áhrif á fóstur.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Rannsóknir á æxlun sem gerðar voru hjá rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á skerta frjósemi eða skaðleg áhrif á fóstur vegna rabeprazolnatriúms, þó er lítill flutningur yfir fylgju til fósturs hjá rottum (sjá kafla 5.3).

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 rabeprazolnatriúm 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			Daufkyrmingafæð Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð Hvítfrumnafjölgun		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi ^{1,2}		
Efnaskipti og næring			Lystarleysi		Blóðnatríum-lækkun Blóðmagnesium-lækkun ⁴
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Taugaóstyrkur	Þunglyndi		Rugl

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur Sundl	Svefnhöfgi			
Augu			Sjóntruflanir		
Æðar					Bjúgur á útlimum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti Kokbólga Nefslímubólga	Berkjubólga Skútabólga			
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst Ógleði Kviðverkir Hægðatregða Vindgangur Kirtilsepar (góðkynja) í magabotni	Meltingartruflanir Munnþurrkur Ropi	Magabólga Munnbólga Truflanir á bragðskyni		Smásæristilbólga
Lifur og gall			Lifrabólga Gula Gallheilakvilli ³		
Húð og undirhúð		Útbrot Roðapöt ²	Kláði Sviti Blöðruviðbrögð ²	Regnboga-roðapöt, drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni	Meðalbráður húðhelluroði ⁴
Stoðkerfi, stoðvefur, bein	Óskilgreindir verkir Bakverkir	Vöðvaverkir Sinadráttur í fótum Liðverkir Mjaðmar-, úlnliðs-, eða hryggbrot			
Nýru og þvægfæri		Þvægfærasýkingar	Millivefsnýrnapiplu bólga (sem getur ágerst og valdið nýrnabilun)		
Æxlunarfæri og brjóst					Brjóstastækkun hjá karlmönnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi Flensulík einkenni	Brjóstverkur Kuldahrollur Hiti			
Rannsóknarniðurstöður		Aukning lifrarensíma ³	Þyngdaraukning		

1: Þar með talin bjúgur í andliti, lágþrýstingur og andnaud.

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 skorpulifur. Þegar meðferð með Pariet er hafin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ráðlagt að gæta varúðar (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 slysi 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 aukaverkanir og ganga til baka án frekari læknisaðgerða. 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 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Rabeprazolnatrium tilheyrir flokki andseytandi efna, benzimidazolafleiða, sem hafa hvorki andkólinvirka né H₂ 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 prótónpumpanni.

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 prótónpumpuhemlum 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 magavisunar (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 plasmabéttni 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 viðmiðunarþils.

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 magasýruþolinna 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 cytochrom P450 (CYP 450) lyfjaumbrotakerfis lifrar. *In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum 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 plasmabéttni 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 rabeprazolnatrium, var ekkert óbreytt lyf skilið út í þvagi. Brotthvarf um 90% af skammtinum varð í þvagi aðallega sem tvö umbrotsefni: merkaptúrsýru-afléiða (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 rabeprazolnatrium.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með stöðuga nýrnabilun á lokastigi sem þurfa reglulega blóðskilun (úthreinsun kreatínins ≤ 5 ml/mín./1,73 m²), 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 hópnum tveimur var klínískt sambærileg.

Aldraðir

Brotthvarfshraði rabeprazols var heldur lægri hjá öldruðum. Eftir 7 daga á 20 mg sólarhringsskammti af rabeprazolnatrium 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.

Í frjósemisrannsókninni á rottum, sýndi rabeprazole engin áhrif á frjósemi karlkyns eða kvenkyns rotta eða á vöxt, þroska eða æxlunargetu F1 kynslóðarinnar við gjöf skammta í bláæð allt að 30 mg/kg (gildi AUC í plasma 8,8 µg/klst./ml, 10 falt meiri útsetning en hjá mönnum við 20 mg/sólarhring).

Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs, með skömmtum sem höfðu eituráhrif á móður, kom fram ófullkomin beinmyndun á hnakkabeini og/eða hvirfilbeini hjá rottum (25 og 50 mg/kg, í bláæð) og hjá kaninum (30 mg/kg, í bláæð), marktæk aukning í fjölda fóstora án beinmyndunar í næranda sköflungsbeins og marktæk minnkun í fjölda beinmyndaðra spjald- og rófuhyggjarliða. Mörkin fyrir engin merkjanleg áhrif voru 5 mg/kg hjá rottum (AUC í plasma 1,4 µg/klst./ml, 2,2 falt meiri útsetning en hjá mönnum við 20 mg/sólarhring) og 6 mg/kg hjá kaninum (AUC í plasma 1,7 µg/klst./ml, 2,6 falt meiri útsetning en hjá mönnum við 20 mg/sólarhring).

Í rannsókn á þroska hjá rottum fyrir og eftir fæðingu (allt að 30 mg/kg, í bláæð) komu engin áhrif fram varðandi formfræðilega frumusérhæfingu (morphological differentiation), þroska ýmissa starfsemi, hreyfigetu, getu til að læra eða æxlunarstarfsemi.

Rannsóknir á mjólkandi rottum hafa sýnt að rabeprazole skilst út í mjólk og nær gildum sem voru u.þ.b. 2 til 7 falt hærri en gildi í blóði.

Rannsóknir á stökkbreytingaáhrifum leiddu til tvíráðna niðurstaðna. Prófanir á eítílfrumlínu 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 (E421), magnesíumoxíð, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat.

Undirhúð: Etýlsellulósi, magnesíumoxíð.

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

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

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

Merkiblek (20 mg töflur): Hvítt flögulakk, rautt járnnoxíð (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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. mars 2026.