

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



PARIET 20 mg
ПАРИЕТ 20 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ..... МЗУ....., 03.12.07г.
Одобрено:..... 8/20.11.07.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PARIET® 20 mg gastro-resistant tablet

ПАРИЕТ® 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

20 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*) таблетки, еквивалентен на 18.85 mg рабепразол.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Жълти, филмирани, двустранно изпъкнали таблетки с надпис "E 243" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

ПАРИЕТ таблетки са показани за лечение на:

- активна дуоденална язва
- активна доброкачествена стомашна язва
- симптоматична ерозивна или улцерозна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
- дългосрочно поддържащо лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
- синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния.

В комбинация с подходящ антибактериален терапевтичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с пептична язвена болест (вж. точка 4.2)

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Възрастни / пациенти в напреднала възраст:

Активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва:

Препоръчителната перорална доза за активна дуоденална язва и за активна доброкачествена стомашна язва е една таблетка от 20 mg веднъж дневно сутрин.

Повечето пациенти с активна дуоденална язва се излекуват в рамките на четири седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още четири седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване. Повечето пациенти с активна стомашна язва се излекуват до шест седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още шест седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване.



ПАРИЕТ – Кратка характеристика на продукта

Ерозивна или улцерозна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

Препоръчителната перорална доза за това състояние е една таблетка от 20 mg веднъж дневно в продължение на четири до осем седмици.

Дългосрочно лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

При дългосрочно лечение може да бъде дадена поддържаща доза ПАРИЕТ 20 mg веднъж дневно в зависимост от терапевтичния отговор на пациента.

Синдром на Zollinger-Ellison и други патологични хиперсекреторни състояния:

Препоръчителната начална доза за перорален прием при възрастни пациенти е 60 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 120 mg/ден според индивидуалните нужди на пациента. Може да даде еднократна дневна доза до 100 mg/ден. Доза от 120 mg предполага разделяне на отделни дози, 60 mg , два пъти дневно. Лечението трябва да продължи в зависимост от клиничния отговор.

Ерадикация на *H. pylori*:

Пациенти с *H. pylori* инфекция трябва да се подложат на еридикационно лечение. Препоръчва се следната 7-дневна схема:

- ПАРИЕТ 20 mg два пъти дневно + clarithromycin 500 mg два пъти дневно и amoxicillin 1 g амоксицилин два пъти дневно.

При индикации, изискващи едnodневно лечение ПАРИЕТ таблетки трябва да се вземат сутрин преди хранене. Въпреки че е доказано, че нито времето, нито приемът на храна повлияват активността на рабепразол натрий, тази схема на лечение ще улесни сътрудничеството на болния при лечението.

Пациентите трябва да се предупреждават, че ПАРИЕТ таблетки не трябва да се дъвчат или размачкват, а трябва да се поглъщат цели.

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" на ПАРИЕТ при лечение на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Деца:

ПАРИЕТ не се препоръчва за употреба при деца, тъй като няма опит с употребата му при тази група пациенти.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ПАРИЕТ е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към рабепразол натрий, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, използвани при производството му. ПАРИЕТ е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Симптоматичният отговор на лечението с рабепразол натрий не изключва наличието на злокачествен процес в стомаха или в хранопровода, поради което възможността за наличие на злокачествено заболяване трябва да се изключи преди започване на лечение с ПАРИЕТ.

Пациенти на дългосрочно лечение (в частност такива, които се лекуват повече от година) трябва да бъдат под редовно наблюдение.



PARIET – Кратка характеристика на продукта

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че таблетките ПАРИЕТ не трябва да се дъвчат и разчупват, а трябва да се поглъщат цели.

ПАРИЕТ не се препоръчва за употреба при деца, тъй като няма опит с употребата му при тази група пациенти.

Няма доказателства за значими проблеми, свързани с безопасността на лекарството при пациенти със слабо изразено до умерено увреждане на черния дроб в сравнение с контролна група пациенти без чернодробно увреждане, съответстващи по възраст и пол. Въпреки това, тъй като няма клинични данни за употреба на ПАРИЕТ за лечение на пациенти с тежка чернодробна дисфункция, се препоръчва лекарят да внимава, когато започва за първи път лечение с ПАРИЕТ при такива пациенти.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Рабепразол натрий осъществява пълно и дълго продължаващо инхибиране на стомашната киселинна секреция. Може да се появи взаимодействие със съединения, чиято резорбция зависи от рН. Едновременното прилагане на рабепразол натрий с кетоназол или итраконазол може значително да понижи антигъбичните плазмени нива. Следователно, отделни пациенти може да се нуждаят от наблюдение, за да се адаптира (ако е необходимо) дозата, когато едновременно с ПАРИЕТ те приемат и кетоназол или итраконазол.

В клинични проучвания, както и в специфични изследвания на междулекарствени взаимодействия е установено, че няма взаимодействие между течни антиацидни препарати, използвани едновременно с ПАРИЕТ.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност:

Няма данни за безопасността на рабепразол при бременни жени. Проучвания върху репродукцията, извършени при плъхове и зайци, не са разкрили доказателства за увреждане на фертилитета или увреждане на фетуса, които се дължат на рабепразол натрий, въпреки че се наблюдава слабо фето-плацентарно преминаване при плъхове. Не са правени изследвания при бременни жени. ПАРИЕТ е противопоказан по време на бременност.

Кърмене:

Не е известно дали рабепразол натрий се екскретира с кърмата при човека. Не са провеждани изследвания при кърмачки. Рабепразол натрий се екскретира, обаче, с кърмата при плъхове. Поради това ПАРИЕТ, не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

ПАРИЕТ има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства и профила на нежеланите лекарствени реакции е малко вероятно ПАРИЕТ да има въздействие върху способността за шофиране или работа с машини. В случай, че се понижи бдителността поради сънливост, се препоръчва да се избягва шофирането и работата със сложни машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на контролирани клинични изпитания с рабепразол са главоболие, диария, болки в корема, астения, подуване на корема, обрив и сухота в устата. Повечето проявили се по време на клиничните



PARIET – Кратка характеристика на продукта

проучвания нежелани лекарствени реакции са леки до умерени по тежест и преходни по вид.

Следните нежеланите реакции са съобщени от клинични проучвания и пост-маркетингови изследвания. Честотите са дефинирани като: чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1 000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1000) много редки (<1/10 000) и непознати (не могат да се определят от наличните данни).

СИСТЕМА	ЧЕСТИ	НЕЧЕСТИ	РЕДКИ	МНОГО РЕДКИ
Инфекции и инфестации	Инфекция			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения Левкопения Тромбоцитоперия Левкоцитоза	
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност*	
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия	
Психични разстройства	Безсъние	Нервност	Депресия	
Нарушения на нервната система	Главоболие Обърканост	Сомнолентност		
Нарушения на очите			Зрителни смущения	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Фарингит Ринит	Бронхит Синузит		
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене Коремни болки Констипация Образуване на газове	Диспепсия Сухота в устата Уригване	Гастрит Стоматит Вкусови смущения	
Хепато-билиарни нарушения		Повишени чернодробни ензими***	Хепатит Жълтеница Хепатална енцефалопатия***	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Зачервяване**	Сърбеж Изпотяване Булозни реакции**	Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Неспецифична болка/болка в гърба	Миалгия Изтръпване на краката Артралгия (болка в ставите)		
Нарушение на бъбреците и пикочните пътища		Инфекция на уринарния тракт	Интерстициален нефрит	
Нарушения на възпроизводителната				



PARIET – Кратка характеристика на продукта

система и гърдата				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Грипоподобна болест	Болка в гръдния кош Простуда Пирексия		Периферен едем
Изследвания			Увеличаване на телесното телло	

*Включително подуване на лицето, хипотензия и диспнея

** Еритема, булзни реакции и остри системни алергични реакции, които обикновено преминават след преустановяване на терапията.

*** Редки съобщения за хепатална енцефалопатия са получени за пациенти с цироза. При лечение на пациенти с тежка форма на чернодробна дисфункция лекарят трябва да внимава, когато се започва за първи път лечение с ПАРИЕТ (вж. точка 4.4)

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Досега няма опит с преднамерено или случайно предозирание. Максималната установена експозиция не надвишава 60 mg два пъти дневно или 160 mg веднъж дневно. Обикновено ефектите са минимални, представителни за известния профил на нежеланите събития и са обратими без необходимост от по-нататъшна медицинска намеса. Не е известен специфичен антидот. Рабепразол натрий се свързва в голяма степен с протеините и поради това не се диализира лесно. Както при всеки случай на предозирание, лечението трябва да бъде симптоматично и трябва да се приложат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Хранопровод и метаболизъм, лекарствен продукт за лечение на пептична язва и гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD), инхибитор на протонната помпа

АТС код: A02B C04

Механизъм на действие:

Рабепразол натрий принадлежи към групата на антисекреторните съединения, които представляват субституирани бензимидазоли, които не показват антихолинергични или H₂ хистамин антагонизиращи свойства, а потискат стомашната киселинна секреция чрез специфично инхибиране на ензима H⁺/K⁺-АТФ-аза върху секреторната повърхност на париеталните клетки на стомаха (киселинна или протонна помпа). Този ефект е дозозависим и води до инхибирането както на базалната, така и на стимулираната стомашна киселинна секреция, независимо от стимула. Изследванията при животни показват, че след въвеждането му рабепразол натрий бързо изчезва от плазмата и стомашната лигавица. Като слаба основа рабепразол се резорбира бързо при всички приложени дози и се натрупва в киселата среда на париеталните клетки. Рабепразол се превръща в активна сулфонамидна форма чрез протонизация и частично ваимодейства с цистеините на протонната помпа.

Антисекреторна активност:

След перорално прилагане на рабепразол натрий в доза от 20 mg антисекреторен ефект се появява до един час, като максимален ефект се наблюдава след два до четири часа.



PARIET – Кратка характеристика на продукта

Инхибирането на базалната и стимулираната от храна киселинна секреция 23 часа след първата доза на рабепразол натрий е 69% и 82% съответно, като продължителността на инхибиране продължава до 48 часа. Инхибиторният ефект на рабепразол натрий върху киселинната секреция слабо се повишава при повторно прилагане веднъж дневно, като стабилно състояние на инхибицията се достига след три дни. Когато приложението на лекарството се преустанови, секреторната активност се нормализира за 2 до 3 дни.

Ефекти върху серумния гастрин:

По време на клинични изпитвания пациентите са били лекувани веднъж дневно с 10 до 20 mg рабепразол натрий в продължение на 43 месеца. Серумните нива на гастрин се повишават през първите 2 до 8 седмици, което отразява инхибиторните ефекти върху киселинната секреция и остават стабилни докато продължава лечението. Стойностите на гастрин се връщат към нивата си преди лечението обикновено до 1-2 седмици след преустановяване на терапията.

При биопсични образци от антрум на стомах и фундуса на повече от 500 пациенти, приемащи рабепразол или на сравнителна терапия в продължение до 8 седмици, не са били установени промени в хистологията на ентерохромафиноподобните (ECL) клетки, степента на гастрита, честотата на атрофичен гастрит, чревната метаплазия или разпространението на *H. pylori* инфекция. При повече от 250 пациенти, проследявани в продължение на 36 месеца няма значима промяна в първоначално представените находки.

Други ефекти:

Досега не са били открити системни ефекти на рабепразол натрий в ЦНС, сърдечно-съдовата и дихателната системи. Рабепразол натрий, прилаган в перорални дози от 20 mg в продължение на 2 седмици, не е оказал ефект върху тироидната функция, метаболизма на въглехидратите или върху циркулиращите нива на паратироидния хормон, кортизола, естрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фоликуло-стимулиращия хормон (FSH), лутеинизиращия хормон (LH), ренина, алдостерона или соматотропния хормон.

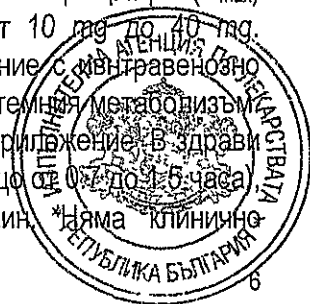
Изследвания при здрави доброволци показват, че няма клинично значими взаимодействия между рабепразол натрий и амоксицилин. Рабепразол няма неблагоприятно влияние върху плазмените концентрации на амоксицилин или кларитромицин, когато се прилага едновременно с тях с цел ерадикация на *H. pylori* инфекция в горната част на гастроинтестиналния тракт.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Резорбция:

ПАРИЕТ е ентеро-солвентна (стомашно-устойчива) таблетирани форма на рабепразол натрий. Тази лекарствена форма е необходима, защото рабепразол натрий е киселинно неустойчив. Поради това резорбцията на рабепразол натрий започва едва след като таблетката напусне стомаха.

Резорбцията е бърза, като максимални плазмени нива на рабепразол натрий се достигат приблизително 3.5 часа след доза от 20 mg. Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на рабепразол натрий и AUC са линейни при дозови граници от 10 mg до 40 mg. Абсолютната бионаличност при перорална доза от 20 mg (в сравнение с венозно приложение) е около 52%, което се дължи до голяма степен на пресистемния метаболизъм. Освен това, бионаличността изглежда не се увеличава при повторно приложение. В здрави доброволци плазменният полуживот е приблизително един час (вариращо от 0.7 до 1.5 часа) а тоталният телесен клирънс се оценява на 283 ± 98 ml/min. Няма клинично



PARIET – Кратка характеристика на продукта

взаимодействие с храна. Нито храната, нито времето на прилагане през деня повлияват резорбцията на рабепразол натрий.

Разпределение:

Рабепразол натрий се свързва с плазмените протеини при човека около 97%.

Метаболизъм и екскреция:

Рабепразол натрий, както и други представители на класа на инхибиторите на протонната помпа (ИПП) се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP450) лекарства метаболизираща чернодробна система. Изследвания "ин витро" на човешки чернодробни микросоми показват, че рабепразол натрий се метаболизира от изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). При тези изследвания, в очакваните плазмени концентрации рабепразол натрий нито индуцира, нито инхибира CYP3A4 и въпреки че изследванията "ин витро" не винаги предсказват състоянието "ин виво", тези заключения посочват, че не се очакват взаимодействия между рабепразол и циклоспорин. При хората тизоетер (M1), карбоксилна киселина (M6) със сулфон (M2) са основни плазмени метаболити, докато дезметил-тизоетер (M4) и конюгатът на меркаптуровата киселина са второстепенни метаболити и се откриват в по-ниски нива. Само дезметиловият метаболит (M3) има малка секреторна активност, но не е представен в плазмата.

При единична орална доза от 20 mg, маркиран с ¹⁴C рабепразол натрий няма излъчване на непроменен медикамент с урината. Приблизително 90% от дозата се елиминира с урината главно като два метаболита: конюгат на меркаптуровата киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плюс два непознати метаболита. Остатъкът от дозата се открива във фекалиите.

Пол:

Съобразно телесното тегло и ръста, няма съществени разлики във фармакокинетичните параметри в зависимост от пола след единичен прием на 20 mg рабепразол.

Бъбречна дисфункция:

При пациенти със стабилна и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи поддържаща хемодиализа (креатининов клирънс ≤ 5 ml/min/1.73 m²) разпределението на рабепразол е много сходно с това при здрави доброволци. AUC и C_{max} при тези пациенти са с около 35% по-ниски от съответните им стойности при здрави доброволци. Средното време на полуживот на рабепразол е 0.82 часа при здрави доброволци, 0.95 часа при пациенти по време на диализа и 3.6 часа – след диализа. Клирънсът на медикамента при пациенти с бъбречно заболяване, изискващи поддържаща хемодиализа е приблизително 2 пъти по-висок отколкото при здрави доброволци.

Чернодробна дисфункция:

След единичен прием на 20 mg рабепразол пациенти с хронично леко до средно чернодробно увреждане AUC се удвоява и има 2-3кратно повишаване на времето на полуживот на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. Обаче, след прием на доза от 20 mg/дневно за 7 дни AUC се повишава едва до 1.5-кратно, а C_{max} е два до 1.2-кратно. Времето на полуживот на рабепразол при пациенти с чернодробно увреждане е 12.3 часа в сравнение с 2.1 часа при здрави доброволци. Фармакодинамичният отговор (контрол на стомашното pH) и при двете групи са клинично сравними.

Пациенти в напреднала възраст:

При лица в напреднала възраст елиминирането на рабепразол натрий в известна степен е намалено. След 7-дневен прием на 20 mg рабепразол натрий, AUC приблизително се



PARIET – Кратка характеристика на продукта

удвоява, C_{max} се увеличава с 60%, а $t_{1/2}$ се увеличава приблизително до 30% в сравнение с млади здрави доброволци. Няма доказателство за кумулиране на рабепразол натрий.

Полиморфизъм на CYP2C19:

След ежедневен прием на доза от 20 mg рабепразол за 7 дни бавните метаболитори CYP2C19 имат параметри AUC и $t_{1/2}$ приблизително 1.9 и 1.6 пъти по-високи спрямо съответните параметри при разширените метаболитори, докато C_{max} се повишава едва до 40%.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Наблюдавани са неклинични ефекти само при експозиция, достатъчно по-голяма от максималната допустима при хора като резултатите, отнесени към безопасността при хора са незначителни, отнесени към данните при животни.

Проучванията за мутагенност дават съмнителни резултати. Тестове за лимфом при мишки са позитивни, но "ин виво" микронуклеарни тестове, както и "ин виво" и "ин витро" ДНК тестовете са негативни. Резултатите от проучванията за канцерогенност не представляват никакъв особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Сърцевина на таблетките: манитол, магнезиев оксид, ниско субституирана хипролоза, хипролоза, магнезиев стеарат.

Вътрешна обвивка: етилцелулоза, магнезиев оксид.

Стомашно-устойчива обвивка: хипромелозен фталат, диацетилирани моноглицериди, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), карнаубски восък.

Печатно мастило: шеллак за храна (E904), червен железен оксид (E172), соев лецитин (E322), антипенител DC1510.

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не е приложимо.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се съхранява в хладилник.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Първична опаковка:

- Блистери (алуминиево/алуминиеви) от 14 таблетки

Вторична опаковка:

- Картонена кутия, съдържаща един алуминиево/алуминиев блистер и листовка

6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ



PARIET – Кратка характеристика на продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska cesta 53

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000193

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 6 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 28 април 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2007

