

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



PARIET 20 mg
ПАРИЕТ 20 мг

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-12895/28.04.09

691/28.02.09

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PARIET® 20 mg

ПАРИЕТ® 20 мг

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви таблетки.

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. Раздел 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 мг 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



ПАРИЕТ – Кратка характеристика на продукта

шест седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още шест седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване.

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

Препоръчителната перорална доза за това състояние е една таблетка от 20 мг 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 мг 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 мг два пъти дневно + clarithromycin 500 мг два пъти дневно и amoxicillin 1 g амоксицилин два пъти дневно.

При индикации, изискващи еднодневно 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.



PARIET – Кратка характеристика на продукта

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

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 се започва за първи път лечение с ПАРИЕТ при такива пациенти.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА 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 кетоконазол 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 кетоконазол или итраконазол.

В клинични проучвания, както и в специфични изследвания на междупрепаратни 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

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 ЕФЕКТИ

Обикновено ПАРИЕТ таблетки се понасят добре по време на клиничните изпитвания. Наблюдаваните нежелани ефекти обикновено са слабо изразени, сериозни и преходни по характер. Най-честите нежелани събития са главоболие, диария и гадене.



PARIET – Кратка характеристика на продукта

Неблагоприятните реакции, съобщавани повече като изолирани случаи са изредени по-долу по системи и по честота.

Нежеланите реакции са съобщени от клинични проучвания и пост-маркетингови изследвания. Въпреки че тези нежелани реакции са съобщени на фирмата, спонсорирала клиничните проучвания, само главоболието, диарията, коремните болки, астенията, флатуленция, обривът и сухотата в устата се асоциират с употребата на таблетки ПАРИЕТ. Честотата е дефинирана като: чести ($> 1/100$, $< 1/10$), не често срещани ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

СИСТЕМА	ЧЕСТО СРЕЩАНИ	НЕ ЧЕСТО СРЕЩАНИ	РЯДКО СРЕЩАНИ	МНОГО РЕДКИ
Инфекции / инвазивни инфекции	Инфекция			
Заболявания на кръвоносната и лимфната системи			Неутропения Левкопения Тромбоцитоперия Левкоцитоза	
Заболявания на имунната система			Остри системни алергични реакции (напр. оток на лицето, хипотензия и диспнея)	
Метаболитни и хранителни нарушения			Анорексия	
Психиатрични разстройства	Безсъние	Нервност Сомнолентност	Депресия	
Заболявания на нервната система	Главоболие Обърканост			
Очни заболявания			Зрителни смущения	
Респираторни, торакални и медиастинални заболявания	Кашлица Фарингит Ринит	Бронхит Синузит		
Гастро-интестинални заболявания	Диария Повръщане Гадене Коремни болки Констипация Образуване на газове	Диспепсия Сухота в устата Уригване	Гастрит Стоматит Вкусови смущения	
Хепато-билиарни заболявания			Хепатит Жълтеница Хепатална енцефалопатия**	
Заболявания на кожата и на подкожната тъкан		Обрив Зачервяване*	Сърбеж Изпотяване Булозни реакции*	Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън
Скелетно-мускулни заболявания, заболявания на съединителната тъкан и костите	Неспецифична болка/болка в гърба	Миалгия Изтръпване на краката Артралгия (болка в ставите)		
Бъбречни и урологични заболявания		Инфекция на уринарния тракт	Интерстициален нефрит	



PARIET – Кратка характеристика на продукта

Общи нарушения и състояния в мястото на приложение	Астения Грипоподобен синдром	Болка в гръдния кош Простуда Треска		
Изследвания		Повишаване на стойностите на чернодробните ензими**	Увеличаване на телесното тегло	

* 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. Раздел 4.4.)

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Досега няма опит с преднамерено или случайно предозирание. Максималната установена експозиция не надвишава 60 мг два пъти дневно или 160 мг 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

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 мг антисекреторен ефект се появява до един час, като максимален ефект се наблюдава след два до четири часа. 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:



PARIET – Кратка характеристика на продукта

По време на клинични изпитвания пациентите са били лекувани веднъж дневно с 10 до 20 мг 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 мг 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 гастро-интестиналния 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 мг. Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на рабепразол натрий и AUC са линейни при дозови граници от 10 мг до 40 мг. Абсолютната бионаличност при перорална доза от 20 мг (в сравнение с ивнравенозно 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 плазменият полуживот е приблизително един час (вариращо от 0.7 до 1.5 часа), а тоталният телесен клирънс се оценява на 283 ± 98 мл/мин. Няма клинично 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 циклоsporин. 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 мг, маркиран с ^{14}C 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 мг рабепразол.

Бъбречна дисфункция:

При пациенти със стабилна и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи поддържаща хемодиализа (креатининов клирънс ≤ 5 мл/мин/1.73 м²) 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 мг рабепразол пациенти с хронично леко до средно чернодробно увреждане AUC се удвоява и има 2-3 кратно повишаване на времето на полуживот на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. Обаче, след прием на доза от 20 мг/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 мг рабепразол натрий, AUC приблизително се 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 мг рабепразол за 7 дни сравните метаболитизатори CYP2C19 имат параметри AUC и $t_{1/2}$ приблизително 1.9 и 1.6 пъти по-високи спрямо съответните параметри при разширените метаболитизатори, докато C_{max} се повишава едва до 40%.



5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Наблюдавани са предклинични 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 някакъв особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Сърцевина на таблетките: mannitol, magnesium oxide, low-substituted hyprolose, hyprolose, magnesium stearate.

Undercoating: ethylcellulose, magnesium oxide.

Enteric coating: hypromellose phthalate, diacetylated monoglycerides, talc, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), carnauba wax.

Printing ink: shellac food grade (E904), red iron oxide (E172), soya lecithin (E322), antifoam DC1510.

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Няма.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ СЪХРАНЕНИЕ

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

6.5. ЕСТЕСТВО И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА

Първична опаковка:

- Блистери (алуминиево/алуминиеви) от 14 таблетки

Вторична опаковка:

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

6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА / РАБОТА С ПРЕПАРАТА

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska 140

1000 Ljubljana

Slovenia



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20000193

9. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

м. март 2006 г.

