

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pariet 10 mg enterotablett.
Pariet 20 mg enterotablett.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

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

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pariet tabletter är indicerade för:

- behandling av aktivt duodenalulcus.
- behandling av aktivt benigt ventrikelulcus.
- behandling av symtomatisk erosiv eller ulcerativ gastro-esofageal refluxsjukdom (GERD).
- långtidsbehandling av gastro-esofageal refluxsjukdom (GERD underhållsbehandling).
- symtomatisk behandling av måttlig till mycket svår gastroesofagealrefluxsjukdom (symtomatisk GERD).
- Zollinger-Ellisons syndrom.

I kombination med lämpliga antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med peptiska sår. Se avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna och äldre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

behandling av patienter med svår leverfunktionsnedsättning, se avsnitt 4.4.

Barn:

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnena listade i avsnitt 6.1. Pariet är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Patienter som står på långtidsbehandling (särskilt de som behandlats längre än ett år) bör kontrolleras regelbundet.

Risk för korsallergi med andra protonpumpshämmare (PPI) eller substituerade benzimidazoler kan inte uteslutas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig användning av rabeprazol och metotrexat

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

Påverkan på vitamin B12-absorption

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

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

Interferens med laboratorietester

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

Nedsatt njurfunktion

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

Innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Metotrexat

Fallbeskrivningar, publicerade populations-farmakokinetiska studier samt retrospektiva analyser tyder på

att samtidig administrering av protonpumpshämmare och metotrexat (framförallt vid högdosbehandling; se produktresumén för metotrexat) kan höja koncentrationen och förlänga tiden i serum för metotrexat och/eller dess metabolit, hydroximetotrexat. Inga formella interaktionsstudier mellan metotrexat och PPIer har dock utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd epidemiologisk data om gravida kvinnor (mer än 1000 exponeringsresultat) indikerar inte en relevant ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Pariet bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger kvarvarande osäkerhet gällande potentiella biverkningar på fostret.

Amning

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

Fertilitet

Reproduktionsstudier utförda på råttor och kaniner har inte visat några tecken på nedsatt fertilitet eller fosterskador på grund av rabeprazolnatrium, även om låg överföring från placenta till foster sker hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Frekvenser:

Vanlig (>1/100, <1/10), Mindre vanlig (>1/1000, <1/100), Sällsynt (>1/10 000, <1/1000), Mycket sällsynt (<1/10000), Inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
Infektioner och infestationer	Infektion				
Blodet och lymfsystemet			Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni Leukocytos		

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
Immunsystemet			Överkänslighet ¹ , ²		
Metabolism och nutrition			Anorexi		Hyponatremi Hypomagnesemi ⁴
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Nervositet	Depression		Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Somnolens			
Ögon			Synstörning		
Blodkärl					Perifert ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta Faryngit Rinit	Bronkit Sinuit			
Mag- tarmkanalen	Diarré Kräkning Illamående Buksmärta Förstoppning Flatulens Funduskörtelpolyper (godartade)	Dyspepsi Muntorrhet Rapning	Gastrit Stomatit Smakstörning		Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar			Hepatit Gulsot Leverencefalopati ³		

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
Hud och subkutan vävnad		Utslag Erytem ²	Klåda Svettning Bullösa reaktioner ²	Erythema multiforme Toxisk epidermal nekrolys (TEN) Stevens-Johnsons syndrom (SJS)	Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE) ⁴
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Ospecifik smärta Ryggsmärta	Myalgi Benkramper Atralgi Höft-, handleds- eller kotfrakturer ⁴			
Njurar och urinvägar		Urinvägsinfektion	Tubulointerstitiell nefrit (med möjlig progression till njursvikt)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni Influensaliknande sjukdom	Bröstsmärta Frossa Fever-tillstånd			
Undersökningar		Förhöjda lever- enzymer ³	Viktökning		

¹ Inkluderande svullnad i ansiktet, hypotoni och dyspné.

² Erytem, bullösa reaktioner och överkänslighetsreaktioner har vanligtvis gått tillbaka när behandlingen satts ut.

³ Leverencefalopati har i sällsynta fall rapporterats hos patienter med underliggande cirrhos. Då behandling med Pariet påbörjas hos patienter med allvarlig leverdysfunktion rekommenderas försiktighet (se avsnitt 4.4).

⁴ Se avsnitt 4.4

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering är begränsad. Den högsta kända dos som en patient exponerats för har inte överskridit 60 mg 2 gånger dagligen eller 160 mg 1 gång dagligen. Effekterna är i allmänhet minimala, motsvarar den kända biverkningsprofilen och är övergående utan ytterligare medicinsk intervention. Ingen specifik antidot är känd.

Rabeprazolnatrium är proteinbundet i hög grad och är därför ej dialyserbart. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärderskall vidtas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Antisekretorisk aktivitet

Efter peroral tillförsel av en 20 mg dos av rabeprazolnatrium sätter den antisekretoriska effekten in inom en timme med maxeffekt inom 2-4 timmar.

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

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

Effekter på serumgastrin

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

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

Andra effekter

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

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

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

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

Pediatrik population

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pariet enterotabletter är en magsaftresistent beredning av rabeprazolnatrium. En beredningsform av detta slag är nödvändig eftersom rabeprazol är syralabilt. Absorption av rabeprazol börjar därför först efter det att tabletterna lämnat magsäcken. Absorptionen är snabb med toppnivåer i plasma av rabeprazol efter ca 3,5 timmar efter en 20 mg dos. Maximal koncentration i plasma (C_{max}) av rabeprazol och ytan under kurvan (AUC) är linjära över ett doseringsintervall av 10-40 mg. Absolut biotillgänglighet av en peroral 20 mg dos (jämfört med intravenös tillförsel) är ca 52 %, i huvudsak beroende på presystemisk metabolism.

Biotillgängligheten förefaller inte heller öka efter upprepad tillförsel. Hos friska individer är plasmahalveringstiden ungefär en timme (0,7-1,5 timmar) och totala clearance uppskattas till 283 ± 98 ml/min. Det föreligger ingen kliniskt relevant interaktion med föda. Vare sig födointag eller tiden på dagen när administrering sker påverkar absorptionen av rabeprazolnatrium.

Distribution

Rabeprazol binds till ungefär 97 % till humana plasmaproteiner.

Metabolism och exkretion

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

Hos människa är tioetern (M1) och karboxylsyran (M6) de huvudsakliga plasmametaboliterna med sulfonen (M2), desmetyltioetern (M4) och merkaptursyrakonjugatet (M5) mindre betydelsefulla metaboliter som observerats i lägre koncentrationer. Endast desmetylmetaboliten (M3) har en låg grad av antisekretorisk aktivitet, dock återfinns den inte i plasma.

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

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

CYP2C19-polymorfism

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I fertilitetsstudien på råttor visade rabeprazol ingen effekt på han- och honfertilitet eller på tillväxt, utveckling eller reproduktionsförmåga hos F1-generationen vid intravenösa doser upp till 30 mg/kg (plasma-AUC på 8,8 µg·timme/ml, 10 gånger den mänskliga exponeringen vid 20 mg/dag).

I studier av embryofetal utveckling observerades ofullständig ossifikation av occipitalt och/eller parietalbenet vid maternellttoxiska doser hos råttor (25 och 50 mg/kg, intravenöst) och hos kaniner (30 mg/kg, intravenöst), en signifikant ökning av antalet foster utan ossifikation av den proximala tibiala epifysen och en signifikant minskning av antalet ossifierade sakrala och kaudala kotkroppar. Nivån utan observerad effekt var 5 mg/kg hos råttor (plasma-AUC på 1,4 µg·timme/ml, 2,2 gånger den mänskliga

exponeringen vid 20 mg/dag) och 6 mg/kg hos kaniner (plasma-AUC på 1,7 µg.timme/ml, 2,6 gånger den mänskliga exponeringen vid 20 mg/dag).

I studier av pre- och postnatal utveckling på råttor (upp till 30 mg/kg, intravenöst) observerades inga effekter på morfologisk differentiering, utveckling av olika funktioner, rörlighet, inlärningsförmåga eller reproduktionsfunktion

Studier på digivande råttor har visat att rabeprazol utsöndras i mjölken och når nivåer som var cirka 2 till 7 gånger högre än nivåerna i blodet.

Studier avseende mutagenicitet gav inga entydiga resultat. Tester på muslymfomcellinjer gav positivt resultat medan *in vivo* mikronukleustest samt *in vivo* och *in vitro* DNA reparationstest var negativa.

Carcinogenicitetsstudier påvisade ingen särskild risk för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: mannitol (E421), magnesiumoxid, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat.

Dragering: etylcellulosa, magnesiumoxid.

Enterodragering: hypromellosesfärlat, diacetylerad monoglycerid, talk, titandioxid (E171), karnaubavax, röd järnoxid (E172) (10 mg tablettarna), gul järnoxid (E172) (20 mg tablettarna).

Tryckfärg: 10 mg tabletter: vit shellack, svart järnoxid (E172), vattenfri etanol, 1-butanol.

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor (aluminium/aluminium).

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai AB, Svärdvägen 15, 182 33 Danderyd, Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 14696

20 mg: 14697

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-01-28

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-05-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20