ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PARIET 10 mg γαστροανθεκτικό δισκίο

PARIET 20 mg γαστροανθεκτικό δισκίο

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

10 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης που αντιστοιχούν σε 9,42 mg ραμπεπραζόλης.

20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης που αντιστοιχούν σε 18,85 mg ραμπεπραζόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Γαστροανθεκτικό δισκίο.

Δισκίο 10 mg: Ροζ, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο, που έχει στη μία πλευρά εκτυπωμένη την ένδειξη ‘Ε241’.

Δισκίο 20 mg: Κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο, που έχει στη μία πλευρά εκτυπωμένη την ένδειξη ‘Ε243’.

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τα δισκία PARIET ενδείκνυνται για τη θεραπεία:

* του ενεργού έλκους του δωδεκαδακτύλου
* του ενεργού καλοήθους γαστρικού έλκους
* της συμπτωματικής διαβρωτικής ή ελκωτικής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ).
* της νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε μακροχρόνια αντιμετώπιση (θεραπεία συντήρησης ΓΟΠ).
* συμπτωματική θεραπεία της μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συμπτωματική ΓΟΠ).
* του συνδρόμου Zollinger-Ellison.
* σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιμικροβιακά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Helicobacter pylori) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. Βλέπε παράγραφο 4.2.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

# Ενήλικες/ηλικιωμένοι:

Ενεργό Έλκος Δωδεκαδακτύλου και Ενεργό Καλόηθες Γαστρικό Έλκος:η συνιστώμενη από στόματος δόση τόσο για το ενεργό έλκος του δωδεκαδακτύλου όσο και για το ενεργό καλόηθες γαστρικό έλκος είναι 20 mg τα οποία λαμβάνονται μία φορά την ημέρα το πρωί.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό έλκος δωδεκαδακτύλου παρουσιάζουν επούλωση εντός τεσσάρων εβδομάδων. Όμως, λίγοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επιπλέον τέσσερις εβδομάδες θεραπείας για την επίτευξη επούλωσης. Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό καλόηθες γαστρικό έλκος εμφανίζουν επούλωση εντός έξι εβδομάδων. Όμως, και πάλι λίγοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επιπλέον έξι εβδομάδες θεραπείας για την επίτευξη επούλωσης.

Διαβρωτική ή Ελκωτική Νόσος του Οισοφάγου από Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ): η συνιστώμενη από στόματος δόση για την κατάσταση αυτή είναι 20 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα για τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες.

Μακροχρόνια Αντιμετώπιση της Νόσου του Οισοφάγου από Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (Θεραπεία Συντήρησης ΓΟΠ): για μακροχρόνια θεραπεία, μπορείνα χορηγηθεί δόση συντήρησης 20 mg ή 10 mg PARIET, μία φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Συμπτωματική θεραπεία της μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συμπτωματική ΓΟΠ): 10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς οισοφαγίτιδα. Εάν μετά από 4 εβδομάδες δεν επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω. Μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος τυχόν επακόλουθων συμπτωμάτων με τη χρήση ενός κατ’ επίκληση σχήματος λαμβάνοντας 10 mg μία φορά την ημέρα, όταν χρειάζεται.

Σύνδρομο Zollinger-Ellison:Η συνιστώμενη αρχική δόση για ενήλικες είναι 60 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 120 mg/ημέρα ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή. Η εφάπαξ ημερήσια δόση που μπορεί να χορηγηθεί είναι 100 mg. Η δόση των 120 mg, ίσως χρειαστεί να διαιρεθεί σε δόσεις των 60 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για το χρονικό διάστημα που ενδείκνυται κλινικά.

Εκρίζωση του H. pylori: Σε ασθενείς με λοίμωξη από H. pylori πρέπει να χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης. Συνιστάται η χορήγηση του παρακάτω συνδυασμού για 7 ημέρες.

* PARIET 20 mg δύο φορές την ημέρα + κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα και αμοξυκιλλίνη 1g δύο φορές την ημέρα.

Για τις ενδείξεις που απαιτείται θεραπεία μια φορά την ημέρα, τα δισκία PARIET πρέπει να λαμβάνονται το πρωί, πριν το πρόγευμα. Αν και ούτε η ώρα της ημέρας ούτε η πρόσληψη τροφής έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη δράση της νατριούχου ραμπεπραζόλης, το παρόν θεραπευτικό σχήμα θα βοηθήσει με τη συμμόρφωση στη θεραπεία.

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιηθούν ότι τα δισκία PARIET δεν πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

# Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:

Δε χρειάζεται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για τους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Βλέπε παράγραφο 4.4 ΕιδικέςΠροειδοποιήσεις και Προφυλάξεις για τη Χρήση του PARIET στη θεραπεία των ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

# Παιδιά:

Το PARIET δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά, καθώς δεν υπάρχει καμία εμπειρία για τη χρήση του σε αυτήν την ομάδα.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το PARIET αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη νατριούχο ραμπεπραζόλη, ή σε οποιοδήποτε έκδοχο το οποίο χρησιμοποιείται στο ιδιοσκεύασμα. Το PARIET αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και κατά τη γαλουχία.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ανταπόκριση των συμπτωμάτων στη θεραπεία με νατριούχο ραμπεπραζόλη δεν αποκλείει την παρουσία γαστρικής ή οισοφαγικής κακοήθειας, συνεπώς, η πιθανότητα κακοήθειας πρέπει να αποκλείεται πριν την έναρξη της θεραπείας με PARIET.

Οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ειδικότερα εκείνοι που υποβάλλονταν σε θεραπεία για περισσότερο από ένα χρόνο) πρέπει να βρίσκονται κάτω από τακτική επιτήρηση.

Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος διασταυρούμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας με άλλο αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ή υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες.

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ότι τα δισκία PARIET δεν πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Το PARIET δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά αφού δεν υπάρχει εμπειρία της χρήσης του σε αυτή την ομάδα.

Υπάρχουν αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για δυσκρασίες του αίματος (θρομβοπενία και ουδετεροπενία). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων όπου δεν μπορεί να αναγνωριστεί εναλλακτική αιτιολογία, τα συμβάματα ήταν χωρίς επιπλοκές και υποχωρούσαν με διακοπή της ραμπεπραζόλης.

Διαταραχές των ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές και έχουν επίσης αναφερθεί μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων όπου δεν μπορεί να αναγνωριστεί εναλλακτική αιτιολογία, τα συμβάματα ήταν χωρίς επιπλοκές και υποχωρούσαν με διακοπή της ραμπεπραζόλης.

Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη σημαντικών προβλημάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια του φαρμάκου σε μία μελέτη ασθενών με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έναντι φυσιολογικών ατόμων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Παρόλα αυτά, επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στη χρήση του PARIET σε θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο συνταγογραφών πρέπει να είναι επιφυλακτικός κατά την έναρξη της θεραπείας με PARIET σε αυτούς τους ασθενείς.

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με PARIET δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, συμπεριλαμβανομένου του PARIET, μπορεί πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής λοίμωξης όπως από *Salmonella*, *Campylobacter* και *Clostridium difficile* (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα (> 1 έτος), μπορεί να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου, του καρπού και της σπονδυλικής στήλης, κυρίως σε ηλικιωμένους ή με παρουσία άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο του κατάγματος κατά 10-40%. Ένα μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς που κινδυνεύουν από οστεοπόρωση πρέπει να λαμβάνουν φροντίδα σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου.

Σοβαρή υπομαγνησιαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως το PARIET για τουλάχιστον τρεις μήνες και στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα χρόνο. Σοβαρές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας, όπως η κόπωση, η τετανία, το παραλήρημα, οι σπασμοί, η ζάλη και η κοιλιακή αρρυθμία μπορεί να συμβούν, αλλά μπορεί να αρχίσουν ύπουλα και να αγνοηθούν. Στους περισσότερους ασθενείς που επηρεάστηκαν, η υπομαγνησιαιμία βελτιώθηκε μετά την αντικατάσταση του μαγνησίου και τη διακοπή του αναστολέα της αντλίας πρωτονίων.

Για τους ασθενείς που αναμένεται να είναι σε παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων με διγοξίνη ή με φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να εξετάσουν τη μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η νατριούχος ραμπεπραζόλη προκαλεί σημαντική και μακροχρόνια αναστολή των γαστρικών εκκρίσεων. Μπορεί να παρατηρηθεί μία αλληλεπίδραση με παράγοντες των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH. Η συγχορήγηση νατριούχου ραμπεπραζόλης με κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση των επιπέδων των αντιμυκητιασικών παραγόντων στο πλάσμα. Συνεπώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν παρακολούθηση ώστε να καθοριστεί εάν είναι απαραίτητη μια προσαρμογή της δόσης τους, όταν ταυτόχρονα με το PARIET λαμβάνονται κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη.

Σε κλινικές δοκιμές, τα αντιόξινα λαμβάνονταν ταυτόχρονα με τη χορήγηση του PARIETκαι σε μία μελέτη η οποία είχε σχεδιαστεί ειδικά για τον καθορισμό αυτής της αλληλεπίδρασης, δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση με αντιόξινα σε υγρή μορφή.

Η συγχορήγηση 300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης με ομεπραζόλη (40 mg μια φορά την ημέρα) ή 400 mg αταζαναβίρης με λανσοπραζόλη (60 mg μια φορά την ημέρα) σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη. Η απορρόφηση της αταζαναβίρης είναι εξαρτώμενη από το pH. Παρόλο που δεν έχουν μελετηθεί, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται και με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Συνεπώς, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs), συμπεριλαμβανομένης της ραμπεπραζόλης, δεν πρέπει να συγχορηγούνται με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

## Εγκυμοσύνη:

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια της ραμπεπραζόλης κατά την κύηση στον άνθρωπο.

Μελέτες αναπαραγωγής οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια δεν έχουν αποκαλύψει καμία ένδειξη διαταραχής της γονιμότητας ή βλάβης στο έμβρυο από τη νατριούχο ραμπεπραζόλη, αν και στους αρουραίους παρατηρείται μικρή μεταφορά μεταξύ πλακούντα και εμβρύου. Το PARIET αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός:

Δεν είναι γνωστό εάν η νατριούχος ραμπεπραζόλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε μητέρες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η νατριούχος ραμπεπραζόλη όμως, ανιχνεύεται σε εκκρίσεις των μαζικών αδένων των αρουραίων. Για το λόγο αυτό το PARIET δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Βάσει των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων και του προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών, δεν είναι πιθανό το PARIET να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Εάν όμως διαταραχθεί η εγρήγορση λόγω υπνηλίας, συνιστάται η αποφυγή της οδήγησης και του χειρισμού περίπλοκων μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με ραμπεπραζόλη ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, εξασθένιση, μετεωρισμός, εξάνθημα και ξηροστομία. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ήπιες ή μέτριες όσον αφορά τη σοβαρότητα και παροδικής φύσεως.

## Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

## Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

| **Κατηγορία οργανικού συστήματος** | Συχνές | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** | **Μη γνωστές** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη |  |  |  |  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  | Ουδετεροπενία  Λευκοπενία  Θρομβοπενία  Λευκοκυττάρωση |  |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  | Υπερευαισθησία1,2 |  |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  |  | Ανορεξία |  | Υπονατριαιμία  Υπομαγνησιαιμία4 |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Αϋπνία | Νευρικότητα | Κατάθλιψη |  | Σύγχυση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία  Ζάλη | Υπνηλία |  |  |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  |  | Διαταραχή της όρασης |  |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  |  |  |  | Περιφερικό οίδημα |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Βήχας  Φαρυγγίτιδα  Ρινίτιδα | Βρογχίτιδα  Ιγμορίτιδα |  |  |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια  Έμετος  Ναυτία  Κοιλιακό άλγος  Δυσκοιλιότητα  Μετεωρισμός | Δυσπεψία  Ξηροστομία  Ερυγή | Γαστρίτιδα  Στοματίτιδα  Διαταραχή της γεύσης |  |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  |  | Ηπατίτιδα  Ίκτερος  Ηπατική εγκεφαλοπάθεια3 |  |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Εξάνθημα  Ερύθημα2 | Κνησμός  Εφίδρωση  Φυσαλιδώδεις αντιδράσεις2 | Πολύμορφο ερύθημα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) |  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών | Μη ειδικός πόνος Οσφυαλγία | Μυαλγία  Κράμπες των κάτω άκρων  Αρθραλγία  Κάταγμα του ισχίου, του καρπού ή της σπονδυλικής στήλης4 |  |  |  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  | Ουρολοίμωξη | Εντερική νεφρίτιδα |  |  |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  |  |  |  | Γυναικομαστία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αδυναμία  Γριπώδης συνδρομή | Θωρακικό άλγος  Ρίγη  Πυρεξία |  |  |  |
| Παρακλινικές εξετάσεις |  | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα3 | Σωματικό βάρος αυξημένο |  |  |

1 Περιλαμβάνει οίδημα προσώπου, υπόταση και δύσπνοια

2 Το ερύθημα, οι φυσαλιδώδεις αντιδράσεις και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

3 Σπάνια περιστατικά ηπατικής εγκεφαλοπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση. Κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ο συνταγογράφων πρέπει να είναι επιφυλακτικός κατά την έναρξη της θεραπείας με PARIET σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

4 Βλέπε Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση (4.4)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η μέχρι σήμερα εμπειρία σχετικά με τη σκόπιμη ή τυχαία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Η μέγιστη αποδεδειγμένη έκθεση δεν υπερβαίνει τα 60 mg δύο φορές την ημέρα ή τα 160 mg μία φορά την ημέρα. Οι επιδράσεις είναι γενικά περιορισμένες, αντιπροσωπευτικές του γνωστού προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και αναστρέψιμες χωρίς περαιτέρω ιατρική παρέμβαση. Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό. Η νατριούχος ραμπεπραζόλη επιδεικνύει εκτεταμένη δέσμευση με πρωτεΐνες και συνεπώς δεν είναι εύκολα διαλυτή. Όπως σε οποιαδήποτε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και πρέπει να χρησιμοποιούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Πεπτική οδός και μεταβολισμός, Φάρμακα για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ), αναστολείς της αντλίας πρωτονίων,

Κωδικός ATC: A02B C04

Μηχανισμός δράσης: η νατριούχος ραμπεπραζόλη ανήκει στην κατηγορία των αντιεκκριτικών παραγόντων, των υποκατεστημένων βενζιμιδαζολών, οι οποίες δεν επιδεικνύουν αντιχολινεργικές ή Η2 ανταγωνιστικές της ισταμίνης ιδιότητες, αλλά οι οποίες καταστέλλουν την έκκριση του γαστρικού οξέος μέσω της ειδικής αναστολής του ενζύμου Η+/Κ+ -ΑΤΡάσης (το οξύ ή την αντλία πρωτονίου). Η δράση είναι δοσοεξαρτώμενη και οδηγεί στην αναστολή τόσο της βασικής όσο και της διηγερμένης έκκρισης οξέος, ανεξαρτήτως από το διεγέρτη. Από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύεται ότι κατόπιν της χορήγησης, η νατριούχος ραμπεπραζόλη απομακρύνεται ταχέως τόσο από το πλάσμα όσο και από το γαστρικό βλεννογόνο. Ως ασθενής βάση, η ραμπεπραζόλη απορροφάται ταχέως μετά από όλες τις δόσεις και συγκεντρώνεται στο όξινο περιβάλλον των τοιχωματικών κυττάρων. Η ραμπεπραζόλη μετατρέπεται στην ενεργή μορφή σουλφεναμίδης με πρωτονίωση και ακολούθως αντιδρά με τις διαθέσιμες κυστεΐνες στην αντλία πρωτονίου.

Αντι-εκκριτική δράση: κατόπιν της από στόματος χορήγησης μίας δόσης 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης η έναρξη της αντι-εκκριτικής δράσης παρατηρείται εντός μίας ώρας, ενώ η μέγιστη δράση παρατηρείται εντός δύο έως τεσσάρων ωρών. Η αναστολή της βασικής και της διεγειρόμενης από την τροφή έκκρισης οξέος 23 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης νατριούχου ραμπεπραζόλης είναι 69% και 82% αντίστοιχα και η διάρκεια της αναστολής είναι έως και 48 ώρες. Η ανασταλτική δράση της νατριούχου ραμπεπραζόλης επί της έκκρισης οξέος αυξάνει ελαφρώς με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα, επιτυγχάνοντας αναστολή στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από τρεις ημέρες. Όταν διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου, η εκκριτική δράση ομαλοποιείται σε 2 έως 3 ημέρες.

Η μειωμένη γαστρική οξύτητα εξαιτίας οποιασδήποτε αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, όπως η ραμπεπραζόλη, αυξάνει τον αριθμό των βακτηριδίων που ανευρίσκονται φυσιολογικά στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *Salmonella*, *Campylobacter* και *Clostridium difficile*.

Επίδραση στη γαστρίνη ορού: σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μία φορά την ημέρα νατριούχο ραμπεπραζόλη 10 mg ή 20 mg, για διαστήματα έως και 43 μηνών. Τα επίπεδα γαστρίνης ορού αυξήθηκαν κατά τις πρώτες 2 έως 8 εβδομάδες αντικατοπτρίζοντας την ανασταλτική δράση επί της έκκρισης οξέος και παρέμειναν σταθερά καθώς η θεραπεία συνεχιζόταν. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, τα επίπεδα γαστρίνης επέστρεψαν στα προ της θεραπείας συνήθως εντός 1 έως 2 εβδομάδων.

Σε δείγματα γαστρικών βιοψιών από το άντρο και το θόλο από περισσότερους από 500 ασθενείς που ελάμβαναν ραμπεπραζόλη ή συγκριτικό φάρμακο για έως και 8 εβδομάδες δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολές στην ιστολογία των ECL κυττάρων, στοβαθμό της γαστρίτιδας, στην επίπτωση ατροφικής γαστρίτιδας, στην εντερική μεταπλασία ή στην κατανομή της λοίμωξης από H. pylori. Σε περισσότερους από 250 ασθενείς που ακολούθησαν συνεχιζόμενη θεραπεία για 36 μήνες, δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στα ευρήματα που υπήρχαν στην αρχική φάση.

Άλλες επιδράσεις: μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί επιδράσεις της νατριούχου ραμπεπραζόλης επί του ΚΝΣ, του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος. Η νατριούχος ραμπεπραζόλη, χορηγούμενη από στόματος σε δόσεις 20 mg επί 2 εβδομάδες, δεν είχε καμία επίδραση επί της λειτουργίας του θυρεοειδούς, του μεταβολισμού των υδατανθράκων ή επί των επιπέδων στην κυκλοφορία της παραθυρεοειδούς ορμόνης, κορτιζόλης, οιστρογόνων, τεστοστερόνης, προλακτίνης, χολεκυστοκινίνης, σεκρετίνης, γλυκαγόνου, ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), ρενίνης, αλδοστερόνης ή σωματοτρόπου ορμόνης.

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχουν αποδείξει ότι η νατριούχος ραμπεπραζόλη δεν εμφανίζει κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αμοξυκιλλίνη. Η ραμπεπραζόλη δεν επηρεάζει αρνητικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμοξυκιλλίνης ή της κλαριθρομυκίνης όταν συγχορηγούνται με σκοπό την εκρίζωση της λοίμωξης από το *H.pylori* από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση: το PARIET είναι ιδιοσκεύασμα εντεροδιαλυτών (γαστρο-ανθεκτικών) δισκίων της νατριούχου ραμπεπραζόλης. Η μορφή αυτή είναι απαραίτητη επειδή η νατριούχος ραμπεπραζόλη είναι ασταθής σε όξινο περιβάλλον. Συνεπώς, η απορρόφηση της νατριούχου ραμπεπραζόλης άρχεται μόνο αφότου το δισκίο απομακρυνθεί από τον στόμαχο. Η απορρόφηση είναι ταχεία, με μέγιστα επίπεδα πλάσματος της νατριούχου ραμπεπραζόλης να παρατηρούνται περίπου 3,5 ώρες μετά τη λήψη μίας δόσης 20 mg. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (Cmax) της νατριούχου ραμπεπραζόλης και η AUC είναι γραμμικές σε δοσολογικό εύρος 10 mg έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μίας από στόματος δόσης 20 mg (σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση) είναι περίπου 52% εν πολλοίς λόγω του προ-συστηματικού μεταβολισμού. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα δε φαίνεται να αυξάνει με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Σε υγιείς εθελοντές η ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα (εύρος 0,7 έως 1,5 ώρες) και η συνολική κάθαρση από τον οργανισμό υπολογίζεται στα 283 ± 98 ml/min. Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικώς σχετική αλληλεπίδραση με την τροφή. Ούτε η τροφή, ούτε η ώρα της ημέρας κατά τη χορήγηση της θεραπείας επιδρούν στην απορρόφηση της νατριούχου ραμπεπραζόλης.

Κατανομή: η ραμπεπραζόλη δεσμεύεται κατά περίπου 97% στις πρωτεΐνες πλάσματος στον άνθρωπο.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή: Η νατριούχος ραμπεπραζόλη, όπως στην περίπτωση άλλων μελών της κατηγορίας των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs), μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού μεταβολικού συστήματος των φαρμάκων, του κυτοχρώματος Ρ450 (CYP 450). Μελέτες *in vitro* με μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος υπέδειξαν ότι η νατριούχος ραμπεπραζόλη μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα του CYP450 (CYP2C19 και CYP3A4). Σε αυτές τις μελέτες, σε αναμενόμενες συγκεντρώσεις πλάσματος στον άνθρωπο, η ραμπεπραζόλη δεν επάγει ούτε αναστέλλει το CYP3A4 και παρόλο που οι *in vitro* μελέτες δεν μπορούν πάντα να προβλέψουν την *in vivo* κατάσταση αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι δεν αναμένεται αλληλεπίδραση μεταξύ ραμπεπραζόλης και κυκλοσπορίνης. Στον άνθρωπο ο θειοαιθέρας (Μ1) και το καρβοξυλικό οξύ (Μ6) είναι οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα, με την σουλφόνη (Μ2), τον δισμέθυλ-θειοαιθέρα (Μ4) και το συσσωμάτωμα του μερκαπτουρικού οξέος (Μ5) ως ελάσσονες μεταβολίτες που παρατηρούνται σε χαμηλότερα επίπεδα. Μόνο ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης (Μ3) έχει μικρή αντι-εκκριτική δράση, αλλά δεν εμφανίζεται στο πλάσμα.

Κατόπιν χορήγησης εφάπαξ ραδιοεπισημασμένης με 14C από στόματος δόσης 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης, δεν αποβλήθηκε από τα ούρα καθόλου αμετάβλητο φάρμακο. Περίπου 90% της δόσης απομακρύνθηκε από τα ούρα κυρίως υπό τη μορφή των δύο μεταβολιτών: ενός συσσωματώματος μερκαπτουρικού οξέος (Μ5) και ενός καρβοξυλικού οξέος (Μ6) συν δύο αγνώστων μεταβολιτών. Το υπόλοιπο της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Φύλο: δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από μία απλή δόση 20 mg ραμπεπραζόλης, κατόπιν προσαρμογής για τη σωματική μάζα και το ύψος.

Νεφρική δυσλειτουργία: σε ασθενείς με σταθερή, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, η οποία απαιτεί αιμοκάθαρση συντήρησης (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 5 ml/min/1,73m2), η διάθεση της ραμπεπραζόλης ήταν πολύ παρόμοια με αυτή στους υγιείς εθελοντές. Η AUC και η Cmax σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 35% χαμηλότερες από τις αντίστοιχες παραμέτρους σε υγιείς εθελοντές. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της ραμπεπραζόλης ήταν 0,82 ώρες σε υγιείς εθελοντές, 0,95 ώρες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και 3,6 ώρες μετά την αιμοκάθαρση. Η κάθαρση του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική πάθηση που απαιτείται αιμοκάθαρση συντήρησης ήταν περίπου διπλάσια από αυτή σε υγιείς εθελοντές.

Ηπατική δυσλειτουργία: μετά από μία εφάπαξ δόση 20 mg ραμπεπραζόλης σε ασθενείς με χρόνια ήπια ως μέτρια ηπατική διαταραχή, η AUC διπλασιάσθηκε και υπήρχε 2-3 φορές αύξηση στο χρόνο ημιζωής της ραμπεπραζόλης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Όμως, μετά από χορήγηση δόσεως 20 mg ημερησίως για 7 ημέρες, η AUC αυξήθηκε μόνο κατά 1,5 φορές και η Cmax μόνο 1,2 φορές. Ο χρόνος ημιζωής της ραμπεπραζόλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ήταν 12,3 ώρες σε σύγκριση με 2,1 ώρες σε υγιείς εθελοντές. Η φαρμακοδυναμική ανταπόκριση (έλεγχος γαστρικής οξύτητας-pH) στις δύο ομάδες ήταν κλινικά συγκρίσιμη.

Ηλικιωμένοι: η αποβολή της νατριούχου ραμπεπραζόλης ήταν ελαφρώς μειωμένη στους ηλικιωμένους. Κατόπιν 7 ημερών καθημερινής χορήγησης δόσεως 20 mg νατριούχου ραμπεπραζόλης, η AUC περίπου διπλασιάστηκε, η Cmax αυξήθηκε κατά 60% και ο χρόνος ημιζωής t½ αυξήθηκε κατά περίπου 30% σε σύγκριση με τους νέους υγιείς εθελοντές. Όμως δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις συσσώρευσης της ραμπεπραζόλης.

Πολυμορφισμός CYP2C19: μετά από χορήγηση δόσεως 20 mg ραμπεπραζόλης ημερησίως για 7 ημέρες, τα άτομα με βραδύ μεταβολισμό μέσω του CYP2C19, είχαν AUC και t½ που ήταν περίπου 1,9 και 1,6 φορές των αντιστοίχων παραμέτρων των ατόμων με εκτενή μεταβολισμό, ενώ η Cmax είχε αυξηθεί κατά μόνο 40%.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι μη κλινικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις στο φάρμακο πολύ μεγαλύτερες από τη μέγιστη έκθεση για τον άνθρωπο έτσι ώστε η θεώρηση για την ανθρώπινη ασφάλεια να είναι αμελητέα σε σχέση με τα στοιχεία από τα πειραματόζωα.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης έδωσαν αμφίβολα αποτελέσματα. Δοκιμές σε κυτταρικό λέμφωμα ποντικού ήταν θετικές, αλλά *in vivo* μικροπυρηνική και *in vivo* και *in vitro* δοκιμές διόρθωσης DNA ήταν αρνητικές. Οι μελέτες καρκινογένεσης δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Μαννιτόλη, οξείδιο του μαγνησίου, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο.

Εσωτερική επικάλυψη:

Aιθυλοκυτταρίνη, οξείδιο του μαγνησίου.

Εντερική επικάλυψη:

Φθαλική υπρομελλόζη, διακετυλιωμένα μονογλυκερίδια, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) (μόνο στα 20 mg), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) (μόνο στα 10 mg), κηρός καρναούβης.

Μελάνι εκτύπωσης:

Για τα δισκία των 10 mg: κόμμεα λάκκας λευκά, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), αφυδατωμένη αιθυλική αλκοόλη, 1‑βουτανόλη.

Για τα δισκία των 20 mg: κόμμεα λάκκας λευκά, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κηρός καρναούβης, εστέρες λιπαρών οξέων της γλυκερίνης, αφυδατωμένη αιθυλική αλκοόλη, 1‑βουτανόλη.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην ψύχετε.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Ταινίες κυψελών (αλουμινίου/αλουμινίου)

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112 ή 120 δισκία.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ

Λ. Ειρήνης 56

151 21 Πεύκη, Αθήνα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Γαστροανθεκτικά δισκία 10  mg/ TAB: 67598/30.11.2004

Γαστροανθεκτικά δισκία 20 mg/ TAB: 67597/30.11.2004

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

11.11.1998/30.11.2004

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**