

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PARIET 20 mg γαστροανθεκτικό δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό δισκίο.

Κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο, που έχει στη μία πλευρά εκτυπωμένη την ένδειξη «E243».

4. 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 (*H. pylori*) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. Βλέπε παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες/ άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

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. Ωστόσο, 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.

PARIET - οδηγίες από THERAPIA.GR

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, μπορεί να 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 φαγητό. Αν και ούτε η ώρα της ημέρας ούτε η πρόσληψη τροφής έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη δράση της νατριούχου ραβεπραζόλης, το παρόν θεραπευτικό σχήμα θα βοηθήσει με τη συμμόρφωση στη θεραπεία.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

Βλέπε παράγραφο 4.4 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 αυτή την ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το PARIET αντενδείκνυται στην κύηση και κατά τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ανταπόκριση των συμπτωμάτων στη θεραπεία με νατριούχο ραβεπραζόλη 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 (ΑΑΠ) 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 καθώς δεν υπάρχει καμία εμπειρία για τη χρήση 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 ραβεπραζόλης.

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 ραβεπραζόλης.

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 για τη χρήση του PARIET στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται ο συνταγογραφών να επιδεικνύει προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με PARIET σε αυτούς τους ασθενείς.

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

Η θεραπεία με ΑΑΠ, συμπεριλαμβανομένου του PARIET, μπορεί πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *Salmonella*, *Campylobacter* και *Clostridium difficile* (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ΑΑΠ, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα (> 1 έτος), μπορεί να αυξήσουν μετρίως τον κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου, του καρπού και της σπονδυλικής στήλης, κυρίως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ή με παρουσία άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι οι ΑΑΠ 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 θα πρέπει να λαμβάνουν φροντίδα σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου.

Σοβαρή υπομαγνησιαμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΑΑΠ όπως το PARIET για τουλάχιστον τρεις μήνες και στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα χρόνο. Σοβαρές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαμίας, 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 υπομαγνησιαμία βελτιώθηκε μετά την αναπλήρωση του μαγνησίου και τη διακοπή του ΑΑΠ.

Για τους ασθενείς που αναμένεται να είναι σε παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν ΑΑΠ με διγοξίνη ή με φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαμία (π.χ. διουρητικά), οι

επαγγελματίες υγείας πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο μέτρησης των επιπέδων μαγνησίου πριν την έναρξη της θεραπείας με ΑΑΠ και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ταυτόχρονη χρήση της ραβεπραζόλης με μεθοτρεξάτη

Η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η ταυτόχρονη χρήση των ΑΑΠ με μεθοτρεξάτη (κυρίως σε υψηλή δόση, δείτε συνταγογραφικές πληροφορίες μεθοτρεξάτης) μπορεί να αυξήσει και να παρατείνει τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης και/ή του μεταβολίτη της στον ορό, που ενδεχομένως μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα της μεθοτρεξάτης. Σε χορήγηση μεθοτρεξάτης σε υψηλή δόση, μια προσωρινή διακοπή χορήγησης του ΑΑΠ μπορεί να κριθεί σκόπιμη σε κάποιους ασθενείς.

Επίδραση στην απορρόφηση της βιταμίνης B12

Η νατριούχος ραβεπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα που είναι αναστολείς οξέος, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B12 (κυανοκοβαλαμίνης) λόγω της υπο- ή α-χλωρυδρίας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένα αποθέματα βιταμίνης B12 στον οργανισμό ή παράγοντες κινδύνου για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B12 σε μακροχρόνια θεραπεία ή εάν παρατηρούνται σχετικά κλινικά συμπτώματα.

Υποξύς Δερματικός Ερυθματώδης Λύκος (SCLE)

Οι ΑΑΠ σχετίζονται με πολύ σπάνιες περιπτώσεις υποξέως δερματικού ερυθματώδους λύκου. Εάν προκύψουν βλάβες, ειδικά σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο, και αν συνοδεύονται από αρθραλγία, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική βοήθεια αμέσως και ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής του PARIET. Υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος μετά από προηγούμενη θεραπεία με έναν ΑΑΠ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποξέως δερματικού ερυθματώδους λύκου με άλλους ΑΑΠ.

Αλληλεπίδραση με εργαστηριακές εξετάσεις

Τα αυξημένα επίπεδα χρωμογρανίνης Α (CgA) ενδέχεται να επηρεάζουν τη διερεύνηση νευροενδοκρινικών όγκων. Για να αποφεύγεται αυτή η αλληλεπίδραση, η θεραπεία με PARIET πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις μετρήσεις της CgA (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν οι τιμές της CgA και της γαστρίνης δεν επανέλθουν εντός του εύρους των τιμών αναφοράς μετά την αρχική μέτρηση, οι μετρήσεις πρέπει να επαναληφθούν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της χρήσης ΑΑΠ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οξεία διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων (TIN) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ραβεπραζόλη και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβεπραζόλη (βλ. παράγραφο 4.8). Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Η ραβεπραζόλη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση υποψίας TIN και η κατάλληλη θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά γαστροανθεκτικό δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νατριούχος ραβεπραζόλη 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 ραβεπραζόλης 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 PARIET και, 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 ΑΑΠ. Συνεπώς, ΑΠΠ, συμπεριλαμβανομένης της ραβεπραζόλης, δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεθοτρεξάτη

Αναφορές περιστατικών, δημοσιευμένες μελέτες φαρμακοκινητικής πληθυσμού, και αναδρομικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση ΑΑΠ και της μεθοτρεξάτης (κυρίως σε υψηλή δόση, δείτε συνταγογραφικές πληροφορίες μεθοτρεξάτης) μπορεί να αυξήσει και να παρατείνει τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης ή/και του μεταβολίτη της υδρομεθοτρεξάτης, στον ορό. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης της μεθοτρεξάτης με τους ΑΑΠ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια της ραβεπραζόλης 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 ραβεπραζόλη, 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 ραβεπραζόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε μητέρες που θηλάζουν. Η νατριούχος ραβεπραζόλη όμως, ανιχνεύεται σε εκκρίσεις μαζικών αδένων αρουραίων. Για το λόγο αυτό το PARIET δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με ραβεπραζόλη 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 στη 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), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων).

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			Υπερευαισθησία ^{1,2}		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Ανορεξία		Υπονατριαιμία Υπομαγνησιαιμία ⁴
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Νευρική	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 Παραρρινοκολπίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος Ναυτία Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Πολύποδες αδενίων θόλου (καλοήθεις)	Δυσπεψία Ξηροστομία Ερυγή	Γαστρίτιδα Στοματίτιδα Διαταραχή της γεύσης		Μικροσκοπική κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατίτιδα Ίκτερος Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ³		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Ερύθημα ²	Κνησμός Εφίδρωση Φυσαλιδώδεις αντιδράσεις ²	Πολύμορφο ερύθημα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) Σύνδρομο Stevens-Johnson	Υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος ⁴

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
				(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 στήλης ⁴			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ουρολοίμωξη	Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων (με πιθανή εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια)		
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 ένζυμα ³	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 συνιστάται ο συνταγογραφών να επιδεικνύει προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με PRIET σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέχρι σήμερα εμπειρία σχετικά με τη σκόπιμη ή τυχαία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Η μέγιστη τεκμηριωμένη έκθεση δεν έχει υπερβεί 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 ραβεπραζόλη επιδεικνύει εκτεταμένη δέσμευση με πρωτεΐνες και συνεπώς δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Όπως σε οποιαδήποτε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και πρέπει να χρησιμοποιούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Πεπτική οδός και μεταβολισμός, Φάρμακα για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ), ΑΑΠ, Κωδικός ATC: A02B C04

Μηχανισμός δράσης

Η νατριούχος ραβεπραζόλη ανήκει στην κατηγορία των αντiekκριτικών παραγόντων, των υποκατεστημένων βενζιμιδαζολών, οι οποίες δεν επιδεικνύουν αντιχολινεργικές ή H₂ ανταγωνιστικές της ισταμίνης ιδιότητες, αλλά οι οποίες καταστέλλουν την έκκριση του γαστρικού οξέος μέσω της ειδικής αναστολής του ενζύμου H⁺/K⁺-ATPάσης (το οξύ ή την αντλία πρωτονίου). Η δράση είναι δόσοεξαρτώμενη και οδηγεί σε αναστολή τόσο της βασικής όσο και της διηγερμένης έκκρισης οξέος, ανεξαρτήτως από τον διεγέρτη. Από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύεται ότι κατόπιν της χορήγησης, η νατριούχος ραβεπραζόλη απομακρύνεται ταχέως τόσο από το πλάσμα όσο και από το γαστρικό βλεννογόνο. Ως ασθενής βάση, η ραβεπραζόλη απορροφάται ταχέως μετά από όλες τις δόσεις και συγκεντρώνεται στο όξινο περιβάλλον των τοιχωματικών κυττάρων. Η ραβεπραζόλη μετατρέπεται στην ενεργή μορφή σουλφεναμίδης με πρωτονίωση και ακολούθως αντιδρά με τις διαθέσιμες κυστεΐνες στην αντλία πρωτονίου.

Αντiekκριτική δράση

Κατόπιν της από στόματος χορήγησης μίας δόσης 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης η έναρξη της αντiekκριτικής δράσης παρατηρείται εντός μίας ώρας, ενώ η μέγιστη δράση παρατηρείται εντός δύο έως τεσσάρων ωρών. Η αναστολή της βασικής και της διεγερόμενης από την τροφή έκκρισης οξέος 23 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης νατριούχου ραβεπραζόλης είναι 69% και 82% αντίστοιχα και η διάρκεια της αναστολής είναι έως και 48 ώρες. Η ανασταλτική δράση της νατριούχου ραβεπραζόλης 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 ΑΑΠ, όπως η ραβεπραζόλη, αυξάνει τον αριθμό των βακτηριδίων που ανευρίσκονται φυσιολογικά στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με ΑΑΠ 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 μία φορά την ημέρα με νατριούχο ραβεπραζόλη 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, οι τιμές της γαστρίνης επέστρεψαν στα προ της θεραπείας επίπεδα συνήθως εντός 1 έως 2 εβδομάδων.

Σε δείγματα γαστρικών βιοψιών από το άντρο και το θόλο από περισσότερους από 500 ασθενείς που λάμβαναν ραβεπραζόλη ή συγκριτικό φάρμακο για έως και 8 εβδομάδες δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολές στην ιστολογία των ECL κυττάρων, στον βαθμό της γαστρίτιδας, στην επίπτωση ατροφικής γαστρίτιδας, στην εντερική μεταπλασία ή στην κατανομή της λοίμωξης από *H. pylori*. Σε περισσότερους από 250 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 36 μήνες συνεχιζόμενης θεραπείας, δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στα ευρήματα που υπήρχαν στην αρχική φάση.

Άλλες επιδράσεις

Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί επιδράσεις της νατριούχου ραβεπραζόλης επί του ΚΝΣ, του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος. Η νατριούχος ραβεπραζόλη, 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 ραβεπραζόλη δεν εμφανίζει κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την αμοξυκιλλίνη. Η ραβεπραζόλη δεν επηρεάζει αρνητικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της αμοξυκιλλίνης ή της κλαριθρομυκίνης όταν συγχωρηγούνται με σκοπό την εκρίζωση της λοίμωξης από το *H.pylori* από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα.

Κατά τη θεραπεία με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η μείωση της έκκρισης οξέων προκαλεί αύξηση των επιπέδων γαστρίνης στον ορό. Επίσης, αυξάνονται τα επίπεδα CgA λόγω της μειωμένης γαστρικής οξύτητας. Τα αυξημένα επίπεδα CgA ενδέχεται να επηρεάζουν τη διερεύνηση νευροενδοκρινικών όγκων.

Από τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία προκύπτει ότι η χρήση ΑΑΠ θα πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες έως και 2 εβδομάδες πριν από τις μετρήσεις της CgA. Σκοπός της διακοπής είναι να διευκολυνθεί η επάνοδος τυχόν ψευδώς αυξημένων τιμών της CgA μετά τη θεραπεία με PPI εντός του εύρους των τιμών αναφοράς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το PARIET σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το PARIET σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, για την θεραπεία του συνδρόμου Zollinger-Ellison, του έλκους δωδεκαδακτύλου και του γαστρικού έλκους (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το PARIET είναι ιδιοσκεύασμα εντεροδιαλυτών (γαστροανθεκτικών) δισκίων της νατριούχου ραβεπραζόλης. Η μορφή αυτή είναι απαραίτητη επειδή η νατριούχος ραβεπραζόλη είναι ασταθής σε όξινο περιβάλλον. Συνεπώς, η απορρόφηση της νατριούχου ραβεπραζόλης άρχεται μόνο αφότου το δισκίο απομακρυνθεί από τον στόμαχο. Η απορρόφηση είναι ταχεία, με μέγιστα επίπεδα πλάσματος της νατριούχου ραβεπραζόλης να παρατηρούνται περίπου 3,5 ώρες μετά τη λήψη μίας δόσης 20 mg. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) της νατριούχου ραβεπραζόλης 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 ραβεπραζόλης.

Κατανομή

Η ραβεπραζόλη δεσμεύεται κατά περίπου 97% στις πρωτεΐνες πλάσματος στον άνθρωπο.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η νατριούχος ραβεπραζόλη, όπως στην περίπτωση άλλων μελών της κατηγορίας των ΑΑΠ, μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού μεταβολικού συστήματος των φαρμάκων του κυτοχρώματος P450 (CYP 450). Μελέτες *in vitro* με μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος υπέδειξαν ότι η νατριούχος ραβεπραζόλη μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα του CYP450 (CYP2C19 και CYP3A4). Σε αυτές τις μελέτες, σε αναμενόμενες συγκεντρώσεις πλάσματος στον άνθρωπο, η ραβεπραζόλη 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 ραβεπραζόλης και κυκλοσπορίνης. Στον άνθρωπο ο θειοαιθέρας (M1) και το καρβοξυλικό οξύ (M6) είναι οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα, με την σουλφόνη (M2), τον απομέθυλο-θειοαιθέρα (M4) και το συσσωμάτωμα του μερκαπτουρικού οξέος (M5) ως ελάσσονες μεταβολίτες που παρατηρούνται σε χαμηλότερα επίπεδα. Μόνο ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης (M3) έχει μικρή αντιεκκριτική δράση, αλλά δεν εμφανίζεται στο πλάσμα.

Κατόπιν χορήγησης εφάπαξ ραδιοεπισημασμένης με ^{14}C από στόματος δόσης 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης, 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 (M5) και ενός καρβοξυλικού οξέος (M6) 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 ραβεπραζόλης, 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 $\leq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$), η διάθεση της ραβεπραζόλης ήταν πολύ παρόμοια με αυτή στους υγιείς εθελοντές. Η AUC και η $C_{\max}$ σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 35% χαμηλότερες από τις αντίστοιχες παραμέτρους σε υγιείς εθελοντές. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της ραβεπραζόλης 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 ραβεπραζόλης σε ασθενείς με χρόνια ήπια ως μέτρια ηπατική διαταραχή, η AUC διπλασιάστηκε και υπήρχε 2-3 φορές αύξηση στο χρόνο ημιζωής της ραβεπραζόλης 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 $C_{\max}$ μόνο 1,2 φορές. Ο χρόνος ημιζωής της ραβεπραζόλης 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.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Η αποβολή της νατριούχου ραβεπραζόλης ήταν ελαφρώς μειωμένη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Κατόπιν 7 ημερών καθημερινής χορήγησης δόσεως 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης, η AUC περίπου διπλασιάστηκε, η $C_{\max}$ αυξήθηκε κατά 60% και ο $t_{1/2}$ αυξήθηκε

κατά περίπου 30% σε σύγκριση με τους νέους υγιείς εθελοντές. Όμως δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις συσσώρευσης της ραβεπραζόλης.

Πολυμορφισμός CYP2C19

Μετά από χορήγηση δόσεως 20 mg ραβεπραζόλης ημερησίως για 7 ημέρες, τα άτομα με βραδύ μεταβολισμό μέσω του CYP2C19, είχαν AUC και $t_{1/2}$ που ήταν περίπου 1,9 και 1,6 φορές των αντιστοίχων παραμέτρων των ατόμων με εκτενή μεταβολισμό, ενώ η C_{max} 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου: Μαννιτόλη, οξείδιο του μαγνησίου, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο.

Εσωτερική επικάλυψη: Αιθυλοκυτταρίνη, οξείδιο του μαγνησίου.

Εντερική επικάλυψη: Φθαλική υπρομελλόζη, διακετυλιωμένα μονογλυκερίδια, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), κηρός καρναούβης. Μελάνι εκτύπωσης: 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 μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ
Λ. Ειρήνης 56
151 21 Πεύκη, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

32473/08.04.2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11.11.1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08.04.2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

PARIET - οδηγίες από THERAPIA.GR