

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ПАРІЕТ® (PARIET®)

Склад:

діюча речовина: рабепразол натрію;

1 таблетка містить по 10 або 20 мг натрію рабепразолу, що відповідає 9,42 та 18,85 мг рабепразолу;

Допоміжні речовини: манітол (Е 421), магнію оксид, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, етилцелюлоза, гіпромелози фталат, діацетильований моноглицерид, тальк, титану діоксид (Е 171), жовтий оксид заліза (Е 172) (в таблетках по 20 мг), червоний оксид заліза (Е 172) (в таблетках по 10 мг), віск карнаубський, чорнило (Edible Ink Gray-F6) – для таблеток 10 мг, чорнило (Edible Ink Red A1) – для таблеток 20 мг.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори протонної помпи. Код АТС А02В С04.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки;
- активна доброякісна виразка шлунка;
- ерозивна або виразкова гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ);
- довготривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (підтримуюча терапія ГЕРХ);
- симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби від помірного до дуже тяжкого ступеня (симптоматичне лікування ГЕРХ);
- синдром Золлінгера-Еллісона;
- у комбінації з відповідними антибактеріальними терапевтичними схемами для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки.

Протипоказання.

Паріет протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до рабепразолу натрію, заміщених бензimidазолів або до будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Паріет® протипоказаний жінкам у період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки та активна доброякісна виразка шлунка: рекомендована доза при цих захворюваннях становить 20 мг один раз на добу вранці.

У більшості пацієнтів з активною пептичною виразкою дванадцятипалої кишки час, необхідний для загоєння виразки, становить до 4 тижнів. Слід, однак, відзначити, що деяким пацієнтам для одужання слід приймати Паріет® додатково протягом ще 4 тижнів. У більшості пацієнтів з активною доброякісною виразкою шлунка загоєння відбувається за 6 тижнів, але деяким пацієнтам, не чутливим до лікування, для загоєння виразок слід приймати Паріет® додатково протягом ще 6 тижнів.

Ерозивна або виразкова гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: рекомендована доза при цих захворюваннях становить 20 мг 1 раз на добу протягом 4-8 тижнів.

Довготривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (підтримуюча терапія ГЕРХ): для тривалого застосування можна використати підтримуючі дози Паріету® 10 мг або 20 мг 1 раз на добу

(дозозалежно від ефективності лікування).

Симптоматичне лікування ГЕРХ: пацієнтам без езофагіту Парієт® призначають у дозі 10 мг 1 раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування симптоми не зникають, слід провести додаткове обстеження пацієнта. Як тільки симптоми зникнуть, подальший контроль симптомів можна досягнути використанням режиму «за вимогою»: застосовувати 10 мг один раз на добу за потребою.

Синдром Золлінгера-Еллісона: дозу підбирають індивідуально.

Початкова доза – 60 мг на добу. Можна застосовувати разову дозу до 100 мг на день. При необхідності дозу підвищують і призначають препарат у дозі до 120 мг на добу при одноразовому прийомі або по 60 мг 2 рази на добу. Лікування продовжують при клінічній необхідності. Тривалість курсу лікування та режим дозування визначають індивідуально.

*Ерадикація *H. pylori*:* у пацієнтів з *H. pylori*, слід застосовувати відповідні комбінації Парієту® з антибіотиками. Рекомендується призначення протягом 7 днів:

• Парієт® 20 мг 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу та амоксицилін 1 г 2 рази на добу.

За показаннями, що потребують прийому лише один раз на добу таблетки Парієт® слід приймати вранці до прийому їжі. Хоча перша половина дня або прийом їжі не продемонстрував впливу на рабепразолу натрію, цей режим застосування більш сприятливий для лікування. Таблетки Парієт® не можна розжовувати або дрібнити, а треба ковтати цілими.

Порушення функції нирок та печінки. Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки не потребують коригування дози Парієту®. Застосування Парієту® при лікуванні пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки детальніше розглянуто у розділі «Особливості застосування».

Побічні реакції.

У клінічних випробуваннях Парієт® добре переносився пацієнтами. Побічні ефекти, що спостерігались, були здебільшого незначними, помірними і швидко минали. Найчастіші негативні прояви – головний біль, діарея та нудота. Побічні реакції, які спостерігались частіше, наведені нижче за системами органів та частотою.

Наступні побічні реакції спостерігались під час клінічних досліджень та у постмаркетинговий період. Однак із цих побічних реакцій, які спостерігалися під час клінічних досліджень лише головний біль, діарея, абдомінальний біль, астения, метеоризм, висип та сухість у роті були пов'язані з застосуванням препарату Парієт®. Частота визначається як: часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), рідко (> 1/10000, < 1/1000) та дуже рідко (< 1/10000).

Інфекції та інвазії:

Часто – інфекції.

Кров та лімфатична система:

Рідко – нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз.

З боку імунної системи:

Рідко – реакції гіперчутливості (включаючи набряк обличчя, артеріальну гіпотензію та диспное; еритема, бульозні реакції та гострі системні алергічні реакції, що зазвичай зникають після припинення лікування).

З боку метаболізму:

Рідко – анорексія.

Невідомо – гіпонатріємія.

Психічні розлади:

Часто – безсоння.

Нечасто – знервованість.

Рідко – депресія.

Невідомо – сплутаність свідомості.

З боку нервової системи:

Часто – головний біль, запаморочення.

Нечасто – сонливість.

З боку органа зору:

Рідко – розлади зору.

Судинні розлади:

Невідомо – периферійний набряк.

З боку дихальної системи:

Часто – кашель, фарингіт, риніт.

Нечасто – бронхіт, синусит.

З боку травного тракту:

Часто – діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль, запор, метеоризм.

Нечасто – диспепсія, сухість у роті, відрижка.

Рідко – гастрит, стоматит, порушення відчуття смаку.

Розлади печінки і жовчовивідних шляхів:

Рідко – гепатит, жовтяниця, печінкова енцефалопатія (у поодиноких випадках печінкова енцефалопатія спостерігалась у пацієнтів із цирозом).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

Нечасто – висип, еритема (бульозні реакції та гострі системні алергічні реакції, що зазвичай зникають після припинення лікування).

Рідко – свербіж, пітливість, бульозні реакції.

Дуже рідко – мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроз (ТЕН), синдром Стівенса-Джонсона.

З боку кістково-м'язової системи:

Часто – неспецифічний біль/біль у спині.

Нечасто – міальгія, судоми ніг, артралгія.

З боку нирок та сечовивідної системи:

Нечасто – інфекції сечовивідних шляхів.

Рідко – інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи:

Невідомо – гінекомастія.

Загальні розлади та застосування:

Часто – астенія, грипоподібний синдром.

Нечасто – біль у грудях, озноб, жар.

Дослідження:

Нечасто – збільшення рівня печінкових ферментів.

Рідко – збільшення маси тіла.

Передозування.

Досвід навмисного або випадкового передозування обмежений. Максимальний встановлений вплив не перевищував 60 мг двічі на день або 160 мг один раз на день. Загалом вплив мінімальний, характерний для відомих побічних реакцій та оборотній без подальших медичних впливів. Специфічний антидот для Парієт®у невідомий. Натрію рабепразол добре зв'язується з білками плазми і не виводиться під час діалізу. При передозуванні необхідно проводити симптоматичне та підтримуюче лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження безпеки застосування рабепразолу вагітним жінкам не проводились, тому вживання Парієту® протипоказано при вагітності.

Невідомо, чи виділяється натрію рабепразол у материнське молоко. Відповідні дослідження не проводились, тому Парієт® не слід призначати жінкам у період годування груддю.

Діти.

Парієт® не рекомендується призначати дітям, оскільки на сьогодні немає достатнього досвіду його застосування пацієнтам цієї вікової групи.

Особливості застосування.

Симптоматичне поліпшення у відповідь на терапію рабепразолом може відбуватись і при наявності злоякісного новоутворення шлунка, і тому перед початком терапії Парієтом® необхідно виключити можливість наявності пухлин.

Пацієнтів з тривалим курсом лікування (особливо тих, що лікуються більше одного року) слід регулярно обстежувати.

Ризик перехресної гіперчутливості з іншими інгібіторами протонної помпи або заміщеними бензimidазолами не виключається.

Пацієнтів слід попередити, що таблетки Парієт® не можна розжовувати або дрібнити, а треба ковтати цілими.

Відзначались постмаркетингові повідомлення про патологічні зміни крові (тромбоцитопенія та нейтропенія). У більшості випадків іншої етіології не знаходили; випадки були неускладнені та зникали після припинення застосування рабепразолу.

У клінічних дослідженнях спостерігались відхилення від норми печінкових ферментів і також були повідомлення у постмаркетинговий період. У більшості випадків іншої етіології не знаходили; випадки були неускладнені та зникали після припинення застосування рабепразолу.

У спеціальному дослідженні у пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки не спостерігалось значної відміни частоти побічних ефектів при прийомі Парієту® в порівнянні з контрольною групою відповідної статі та віку. Лікаря слід дотримуватися обережності при призначенні на ранніх стадіях терапії препарату Парієт® пацієнтам із важкими порушеннями функції нирок, оскільки відсутні клінічні дані щодо застосування препарату пацієнтам цієї групи.

Одночасне застосування атазанавіру та Парієту® не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Враховуючи фармакодинаміку натрію рабепразолу та властивий йому профіль побічних ефектів, можна вважати, що Парієт® не повинен негативно впливати на керування автомобілем та роботу з потенційно небезпечними механізмами. Разом з тим у разі виникнення сонливості рекомендується уникати керування автомобілем та роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Натрію рабепразол викликає сильне та тривале зниження продукування шлункової кислоти. Таким чином, натрію рабепразол у принципі може взаємодіяти з препаратами, абсорбція яких залежить від показника рН шлункового вмісту. Одночасне застосування рабепразолу натрію та кетоконазолу або ітраконазолу може призвести до значного зниження рівнів у плазмі цих противірусних засобів. Таким чином, окремим пацієнтам, які застосовують зазначені препарати разом з Парієтом®, слід перебувати під наглядом для визначення необхідності коригування дози.

У клінічних випробуваннях пацієнти одночасно з Парієтом® приймали за необхідністю антациди; у спеціальному дослідженні не спостерігалось взаємодії Парієту® з антацидами, які приймають у вигляді рідини.

Одночасне застосування атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг з омепразолом (40 мг один раз на добу) або атазанавіру 400 мг з ланзопразолом (60 мг один раз на добу) у здорових добровольців призводило до значного зниження експозиції атазанавіру. Абсорбція атазанавіру залежить від рН, тому інгібітори протонної помпи, включаючи рабепразол, не слід застосовувати у комбінації з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакологічні властивості.**Фармакодинаміка.**

Механізм дії. Натрію рабепразол належить до класу антисекреторних сполук, які у хімічному відношенні є заміщеними бензimidазолами. Препарат не має антихолінергічних властивостей і не є антагоністом гістамінових H₂-рецепторів, але пригнічує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного пригнічення ферменту H⁺/K⁺-АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка. Ця ферментна система вважається кислотним (протонним) насосом, і, таким чином, натрію рабепразол класифікується як інгібітор протонної помпи шлунка, який блокує фінальну стадію вироблення кислоти. Дослідження на тваринах показали, що після введення в організм натрію рабепразол швидко зникає як із плазми, так і зі слизової оболонки шлунка. Натрію рабепразол має слабколужні властивості, в усіх дозуваннях швидко абсорбується і концентрується у парієтальних клітинах. Натрію рабепразол перетворюється в активну сульфенамідну форму шляхом протонування і, таким чином, реагує з доступними залишками цистеїну протонної помпи.

Антисекреторна активність. Після перорального прийому 20 мг натрію рабепразолу антисекреторний ефект спостерігається через 1 годину і досягає максимуму через 2-4 години. Ефект пригнічення базальної функції та стимулювання їжею секреції кислоти через 23 год після прийому першої дози натрію рабепразолу становив 62 та 82 % відповідно, а тривалість цього ефекту досягала 48 годин. Ефективність рабепразолу натрію щодо пригнічення секреції кислоти дещо посилюється у процесі щоденного прийому однієї таблетки, але стабільне пригнічення секреції досягається через 3 дні після початку прийому цього препарату. Після завершення прийому рабепразолу натрію секреторна активність нормалізується протягом 2 -3 днів.

Вплив на концентрацію гастрину в сироватці. У ході клінічних випробувань пацієнти приймали 10 або 20 мг натрію рабепразолу один раз на добу протягом 12 місяців. У перші 2-8 тижнів терапії концентрація гастрину у сироватці збільшувалась, що відображало пригнічення секреції кислоти. Концентрації гастрину повертались до початкових рівнів, як правило, протягом 1-2 тижнів після припинення лікування.

Вивчення біоптатів дна та антрального відділу шлунка більш ніж у 500 пацієнтів, які отримували рабепразол або препарат порівняння протягом 8 тижнів, не виявило ніяких гістологічних змін, вираженого гастриту, збільшення частоти атрофічного гастриту, метаплазії кишечника та розповсюдження інфекції *H. pylori*. При проведенні тривалого лікування більш ніж 250 пацієнтів протягом 36 місяців не було виявлено жодних істотних змін у результатах зазначених аналізів.

Інші ефекти. На сьогодні немає даних щодо системних ефектів з боку ЦНС, серцево-судинної і дихальної системи, викликаних прийомом рабепразолу натрію. Пероральний прийом 20 мг рабепразолу натрію на добу протягом 2 тижнів не вплинув на функцію щитовидної залози, метаболізм вуглеводів, а також на концентрації у крові паратиреоїдного гормону, кортизону, естрогену, тестостерону, пролактину, холецистокініну, секретину, глюкагону, фолікулостимулюючого гормону (FSH), лютеїнізуючого гормону (LH), реніну, альдостерону та соматотропного гормону.

Дослідження на здорових волонтерах показали відсутність клінічно значимих взаємодій між рабепразолом та амоксициліном.

Рабепразол не має негативного впливу на рівні в плазмі крові амоксициліну та кларитроміцину при одночасному застосуванні з метою ерадикації інфекції *H. pylori* у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Паріет® – таблетка рабепразолу натрію, вкрита кишковорозчинною оболонкою. Абсорбція натрію рабепразолу розпочинається лише після того, як таблетка минає шлунок. Натрію рабепразол швидко абсорбується з кишечника. Пікові концентрації рабепразолу у плазмі досягаються приблизно через 3,5 г після прийому дози в 20 мг. Пікові концентрації у плазмі (C_{max}) та АUC рабепразолу мають лінійний характер у діапазоні доз від 10 до 40 мг. Абсолютна біодоступність після перорального прийому 20 мг (у порівнянні з внутрішньовенним введенням) становить близько 52 % в основному через метаболізм першого проходження. Крім того, біодоступність не збільшується при багаторазовому

прийомі натрію рабепразолу. У здорових добровольців період напіввиведення з плазми становив приблизно 1 годину (від 0,7 до 1,5 г), а сумарний кліренс становить відповідно до оцінок 283 ± 98 мл/хв.

Клінічно значимих взаємодій з їжею немає. Їжа та час прийому протягом доби не впливають на абсорбцію натрію рабепразолу.

Розподіл. У людини ступінь зв'язування рабепразолу натрію з білками плазми становить близько 97 %. *Метаболізм та екскреція.* Як і інші представники класу інгібіторів протонної помпи, рабепразол метаболізується цитохромом P450 (CYP450) печінкової системи метаболізму ліків. Дослідження *in vitro* з людськими печінковими мікосомами показали, що рабепразол натрію метаболізується ізоензимами CYP450 (CYP2C19 та CYP3A4). При рівні у плазмі крові людини, як очікується, рабепразол не індукує і не пригнічує CYP3A4. Однак дослідження *in vitro* не можуть завжди бути екстрапольовані відносно ситуацій *in vivo*, ці результати показують, що взаємодія між рабепразолом та циклоспорином не очікується. У людини головними метаболітами, присутніми у плазмі, є тіоефір (M1) і карбонова кислота (M6), а другорядні метаболіти, присутні у низьких концентраціях, представлені сульфеном (M2), диметилтіоефіром (M4) і кон'югатом меркаптурової кислоти (M5). Незначну антисекреторну активність має тільки диметилловий метаболіт (M3), однак він не присутній у плазмі.

Після одноразового прийому 20 мг міченого ^{14}C рабепразолу натрію він не спостерігався в сечі у незміненому вигляді. Приблизно 90 % вказаної дози елімінувалося з сечею переважно у вигляді двох метаболітів: кон'югата меркаптурової кислоти (M5) та карбонової кислоти (M6); крім того, у токсикологічних дослідженнях у лабораторних тварин було знайдено ще два неідентифіковані метаболіти. Частина дози, що залишилась, була знайдена у калових масах.

Статеві особливості. Оскільки разова доза 20 мг рабепразолу натрію відрегульована за масою тіла та зростом людини, статеві особливості не впливають на фармакокінетичні параметри.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі (кліренс креатиніну < 5 мл/хв/1,73 м²), розподіл натрію рабепразолу був дуже подібний до такого у здорових добровольців. AUC рабепразолу натрію та St_{ax} для таких пацієнтів була майже на 35 % підвищена у порівнянні зі здоровими добровольцями. Середнє значення періоду напіврозкладу становить 0,82 години у здорових добровольців, 0,95 години у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, та 3,6 години у постдіалізних хворих. Доза, розрахована для пацієнтів з нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, була приблизно вдвічі більшою, ніж у здорових добровольців.

Печінкова недостатність. Після одноразової дози 20 мг рабепразолу натрію у пацієнтів з помірним хронічним ураженням печінки AUC збільшена вдвічі і спостерігалось 2-3 разове збільшення періоду напіввиведення рабепразолу у порівнянні зі здоровими добровольцями. Таким чином, при щоденному прийомі в дозі 20 мг протягом 7 днів AUC має збільшуватися не менш ніж у 1,5 раза, а зміни пікових концентрацій у плазмі St_{ax} – до 1,2. Період напіввиведення натрію рабепразолу у пацієнтів з ураженням печінки становив 12,3 години у порівнянні з 2,1 години для здорових добровольців. Фармакодинамічна відповідь (рН-метрія шлункового вмісту) для двох груп пацієнтів була подібна за терапевтичними показниками.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку елімінація рабепразолу натрію досить загальмована. Після 7 днів прийому рабепразолу натрію по 20 мг на добу у осіб літнього віку AUC була приблизно двічі більшою, а St_{ax} збільшувалася на 60 % у порівнянні з молодими здоровими добровольцями. Однак слід відзначити відсутність ознак акумуляції рабепразолу натрію.

Поліморфізм CYP2C19. При призначенні протягом 7 днів дози 20 мг рабепразолу натрію на добу у пацієнтів, які мають сповільнений метаболізм CYP2C19, рівні AUC (площі під кривою) та $T_{1/2}$ (час напіввиведення) були вищі приблизно в 1,9 та 1,6 раза відповідно у порівнянні з такими у пацієнтів зі швидким метаболізмом; у той же час St_{ax} збільшувалася лише на 40 %.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 10 мг: рожеві двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з одного боку – маркування «Є241»;

