

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «08» сентября 2016 г.
№ N003861

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Париет®

Торговое название

Париет®

Международное непатентованное название

Рабепразол

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - рабепразола натрия 10 мг (эквивалентно рабепразолу 9.42 мг),

вспомогательные вещества: маннитол, магния оксид, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, этанол*,

внутренняя оболочка: этилцеллюлоза, магния оксид, этанол*,

кишечнорастворимая оболочка: гипромеллозы фталат, диацетилированные моноглицериды, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172), воск карнаубский, этанол*, вода очищенная*, бутан-1-ол*
чернила Edible Ink Grey F6: шеллак белый, железа оксид черный (E 172), спирт этиловый дегидратированный*, 1-бутанол.

*- испаряется в процессе производства

Описание

Таблетки покрыты оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, на одной стороне маркировка черными чернилами «E241».

Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса. Ингибиторы протонного насоса. Рабепразол.

Код АТХ А02ВС04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Рабепразол натрия выпускается в форме таблеток с кишечнорастворимой оболочкой. Такая форма выпуска объясняется неустойчивостью рабепразола натрия в кислой среде. Поэтому всасывание лекарственного вещества начинается только в кишечнике. Рабепразол натрия имеет высокую скорость всасывания, а максимальные его уровни в плазме определяются примерно через 3,5 ч после приема дозы 20 мг.

Максимальная концентрация рабепразола натрия в плазме (C_{max}) и показатель АUC изменяются линейно в дозовом диапазоне от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность пероральной дозы 20 мг (по сравнению с внутривенной дозой) составляет около 52%, в большей степени за счёт пресистемного метаболизма.

Кроме того, биодоступность препарата не возрастает после повторного приема. У здоровых лиц период полураспада в плазме составляет около часа (от 0,7 до 1,5 ч), а общий клиренс -283 ± 98 мл/мин. Клинически значимого взаимодействия, связанного с приемом пищи, нет. Ни пища, ни время приема препарата не влияют на всасывание рабепразола.

Распределение

Уровень связывания рабепразола натрия с белками плазмы человека составляет около 97%.

Метаболизм и выведение из организма

Рабепразол, как и другие представители класса ингибиторов протонной помпы, метаболизируется в печени, при участии цитохрома Р450 (СYP450). Исследования *in vitro* с печеночными микросомами человека показали, что рабепразол метаболизируется изоферментами СYP450 (СYP2С19 и СYP3А4). В этих исследованиях рабепразол в ожидаемых плазменных концентрациях у человека не подавлял и не стимулировал СYP3А4. Эти результаты свидетельствуют о том, что между рабепразолом и циклоспорином взаимодействия не ожидается.

У человека основными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме, являются тиоэфир (M_1) и карбоновая кислота (M_6), а сульфоновый метаболит (M_2), десметилтиоэфир (M_4) и конъюгат с меркаптуриновой кислотой (M_5) определяются в меньших количествах. Только десметиловый метаболит (M_3) обладает малой антисекреторной активностью, но он не определяется в плазме.

После приема однократной дозы ^{14}C -меченого рабепразола натрия в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой не определялось выведения неизмененного лекарственного препарата с мочой. Примерно 90% дозы выводилось с мочой, главным образом, в виде двух метаболитов: конъюгатов меркаптуровой кислоты (М5) и карбоновой кислоты (М6), а также в виде двух неизвестных метаболитов, также выявленных в доклинических токсикологических исследованиях. Остаток дозы выводился из организма с калом.

Пол

С учётом поправок на рост и массу тела не выявлено половых различий в фармакокинетических параметрах рабепразола в дозе 20 мг.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов со стабильной терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в поддерживающем гемодиализе (клиренс креатинина < 5 мл/мин/1,73м²), распределение рабепразола было очень сходным с таковым у здоровых добровольцев.

AUC и C_{\max} у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем $T_{1/2}$ рабепразола составлял 0,82 ч у здоровых добровольцев, 0,95 ч – у пациентов во время гемодиализа и 3,6 ч – после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушениями функции печени

После однократного применения рабепразола в дозе 20 мг пациентами с легкими или умеренными хроническими заболеваниями печени в 2 раза увеличилась AUC, и в 2–3 раза увеличился $T_{1/2}$ рабепразола по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако после ежедневного применения внутрь дозы 20 мг в течение 7 дней AUC увеличилась только в 1,5 раза, а C_{\max} — только в 1,2 раза. $T_{1/2}$ рабепразола у пациентов с нарушением функции печени составил 12,3 ч по сравнению с 2,1 ч у здоровых добровольцев. Фармакодинамический ответ (контроль рН желудка) в двух группах был клинически сопоставим.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых лиц несколько снижено выведение рабепразола натрия из организма. Ежедневный прием рабепразола натрия в дозе 20 мг в течение 7 дней приводил к повышению показателя AUC почти в два раза, а показателя C_{\max} - на 60%, $T_{1/2}$ был увеличен на 30%, по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако признаки накопления рабепразола в организме не определялись.

Полиморфизм CYP2C19

Согласно наблюдениям, после ежедневного перорального приема рабепразола в дозе 20 мг в течение 7 дней показатели AUC и $T_{1/2}$ у медленных метаболизаторов по CYP2C19 примерно в 1,9 и 1,6 раз

превышали соответствующие показатели у быстрых метаболизаторов, тогда как показатель C_{\max} повышался только на 40%.

Фармакодинамика

Механизм действия

Рабепразол - активное вещество препарата, принадлежит к классу антисекреторных препаратов, замещенным бензимидазолом.

Рабепразол подавляет секрецию кислоты желудочного сока за счет специфического ингибирования фермента H^+/K^+ -АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Эта ферментная система представляет собой кислотный (протоновый) насос, поэтому рабепразол натрия, блокирующий последний этап выработки кислоты, относится к ингибиторам протонной помпы желудка. Действие препарата зависит от дозы, заключается в ингибировании базальной и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора. Рабепразол лишен антихолинергических свойств.

Будучи слабым основанием, Париет[®] быстро всасывается во всех дозировках и накапливается в кислой среде париетальных клеток желудка. Париет[®] конвертируется в сульфенамидную форму путём протонизации и потом взаимодействует с доступными молекулами цистеина протонной помпы.

Антисекреторная активность

После перорального приема 20 мг препарата Париет[®] в таблетках, антисекреторное действие развивается в течение одного часа, достигая максимума через 2-4 часа. Уровень ингибирования базальной и стимулированной пищей секреции кислоты через 23 часа после приема первой дозы препарата Париет[®] составляет 69% и 82%, соответственно, а продолжительность ингибирующего действия - до 48 часов. Сила ингибирующего действия препарата Париет[®] на секрецию желудочной кислоты несколько возрастает при повторном приеме препарата с частотой один раз в день, когда спустя три дня устанавливается равновесный уровень ингибирования. Секреторная активность начинает приходить в норму через 2-3 дня после прекращения приема лекарственного препарата.

Влияние на уровень сывороточного гастрина в плазме

В клинических исследованиях пациенты получали таблетки рабепразол 10 или 20 мг с частотой один раз в сутки до 43 месяцев. Уровни сывороточного гастринга возрастали в первые 2-8 недель терапии, что указывает на ингибирование секреции кислоты желудочного сока. Во время продолжения терапии дополнительного повышения среднего уровня сывороточного гастринга не наблюдалось. Этот показатель возвращался к значениям до начала лечения, как правило, через 1 – 2 недели после прекращения терапии.

По биоптатам желудка, взятым из антрального и фундального отделов желудка, у 500 пациентов, принимавших таблетки рабепразол или препарат сравнения до 8 недель, не было определено стойких изменений ECL-клеток,

тяжести гастрита, частоты развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространения *H.pylori*-инфекции. При обследовании 250 пациентов, принимавших рабепразол натрий на протяжении 36 мес, значимых отклонений показателей от исходного уровня обнаружено не было.

Другие действия

Системные действия рабепразола на ЦНС, сердечно-сосудистую систему и органы дыхания на данный момент не установлены. Пероральный прием препарата Париет® в дозе 20 мг в течение 2 недель не приводил к какому-либо действию на функцию щитовидной железы, метаболизм углеводов или уровни паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона или соматотропного гормона в кровотоке.

Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не вступает в клинически значимое лекарственное взаимодействие с амоксициллином. Рабепразол не оказывает негативного влияния на концентрацию амоксициллина или кларитромицина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов для эрадикации *H. pylori* в верхних отделах ЖКТ.

Показания к применению

- кратковременная симптоматическая терапия ГЭРБ, в т.ч. симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (например, изжога) у пациентов от 18 лет и старше

Способ применения и дозы

Взрослые/пожилые пациенты

Начальная доза препарата составляет 10 мг один раз в сутки у пациентов с изжогой. Если за 4 недели не удаётся добиться контроля симптомов, необходимо провести дополнительное обследование пациента. После улучшения состояния дальнейший контроль симптомов можно осуществлять приёмом 10 мг один раз в сутки по требованию.

Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Рекомендуется прием препарата утром, перед приемом пищи. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия, но рекомендуемое время приема препарата Париет® способствует лучшей приверженности пациентов к лечению.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью коррективы дозы не требуется.

Лечение пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью должно проводиться с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Дети и подростки до 18 лет

Париет® не рекомендуется для применения у детей и подростков до 18 лет, в связи с отсутствием опыта применения в данной возрастной группе.

Побочные действия

Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер.

При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, диарея, боль в животе, астения, метеоризм, сыпь, сухость во рту.

Следующие побочные действия были получены в ходе клинических и постмаркетинговых исследований. Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестной частоты (нельзя определить на основании доступных данных).

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- инфекции
- бессонница, головная боль, головокружение
- кашель, фарингит, ринит
- диарея, рвота, тошнота, боль в животе, запор, метеоризм
- неспецифическая боль, боль в спине
- астения, гриппоподобный синдром

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- нервозность, сонливость
- бронхит, синусит
- диспепсия, сухость во рту, отрыжка
- сыпь, эритема*
- миалгия, артралгия, судороги ног
- инфекции мочевыводящих путей
- боль в груди, озноб, лихорадка
- повышение уровней ферментов печени**

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз
- гиперчувствительность* (включая отек лица, гипотензию и диспноэ)
- анорексия
- депрессия
- нарушение зрения
- гастрит, стоматит, нарушение вкуса
- гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия**
- зуд, повышенное потоотделение, буллезные высыпания*
- интерстициальный нефрит
- увеличение веса

Очень редко (< 1/10 000)

- многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), синдром Стивенса-Джонсона

Неизвестной частоты

- гипонатриемия, гипомагниемия
- спутанность сознания
- периферический отек
- подострая кожная красная волчанка***
- гинекомастия

* Эритема, буллезные высыпания и реакции гиперчувствительности обычно проходят после прекращения лечения.

** У больных с циррозом печени были получены редкие сообщения о печёночной энцефалопатии. При назначении препарата Париет® впервые пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется соблюдать осторожность

*** См. раздел «Особые указания».

Противопоказания

- гиперчувствительность к рабепразолу натрия, замещенным бензимидазолам или к каким-либо вспомогательным веществам
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Как и другие лекарственные средства, применяемые при несварении желудка и изжоге, рабепразол может взаимодействовать с другими препаратами. При применении других препаратов пациентам следует проконсультироваться с фармацевтом или врачом перед началом терапии препаратом Париет®, отпускаемым без рецепта.

Взаимодействия, связанные с ингибированием секреции кислоты желудочного сока

Рабепразол натрия оказывает выраженное и продолжительное ингибирующее действие на секрецию кислоты желудочного сока. Может вступать во взаимодействие с лекарственными веществами, всасывание которых зависит от величины рН среды. Одновременное применение рабепразола натрия с кетоконазолом или итраконазолом может привести к значительному снижению концентрации противогрибковых веществ в плазме крови.

Взаимодействия с антацидами

В клинических исследованиях одновременно с применением рабепразола натрия использовались антациды. Клинически значимые взаимодействия рабепразола натрия с антацидами не наблюдались.

Взаимодействия с атазанавиром

У здоровых добровольцев, принимавших одновременно атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг и омепразол (по 40 мг один раз в день) или атазанавир

400 мг с лансоприазолом (по 60 мг один раз в день), определялось существенное снижение уровня воздействия атазанавира. Уровень всасывания атазанавира зависит от величины рН среды. Хотя одновременный прием этих препаратов с рабепразолом не изучался, аналогичные результаты можно предположить и для других ингибиторов протонной помпы. В этой связи прием ИПП, включая рабепразол, при лечении атазанавиром противопоказан.

Метотрексат

Одновременный прием ИПП и метотрексата (прежде всего, в высоких дозах; см. инструкцию по применению метотрексата) может повысить уровни метотрексата и/или его метаболита в сыворотке крови и продлить период их полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Особые указания

Пациентам, принимающим препарат Париет® для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги) без рецепта, следует обратиться к врачу в следующих случаях:

- применение средств для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения в течение 4 недель и более;
- появление новых симптомов или изменение ранее наблюдавшихся симптомов у пациентов в возрасте старше 55 лет;
- случаи ненамеренного уменьшения массы тела, анемии, кровотечений в желудочно-кишечном тракте, дисфагии, боли при глотании, постоянной рвоты или рвоты с кровью и содержимым эпигастрия, случаи язвы желудка или операций на желудке в анамнезе, желтухи и т.д. (в т.ч. нарушение функции печени и почек).

Симптоматический ответ на лечение препаратом Париет® не исключает наличие злокачественной опухоли желудка или двенадцатиперстной кишки поэтому перед приемом препарата Париет® необходимо убедиться в отсутствии новообразований.

Пациенты, длительное время страдающие от повторяющихся симптомов нарушения пищеварения или изжоги, должны регулярно наблюдаться у врача. Пациенты в возрасте старше 55 лет, ежедневно принимающие безрецептурные препараты для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения, должны проинформировать об этом своего лечащего врача.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Париет® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При применении других препаратов пациентам следует проконсультироваться с фармацевтом или врачом перед началом терапии препаратом Париет[®], отпускаемым без рецепта. Пациенты должны сообщить врачу перед началом применения препарата Париет[®] если им назначено эндоскопическое исследование.

Нельзя исключать риск перекрестных реакций с другими ингибиторами протонной помпы или с замещенными бензимидазолами.

Пациентов следует предупредить о том, что таблетки Париет[®] необходимо проглатывать целиком; их нельзя разжевывать или разламывать.

Нарушения функции печени

В исследовании пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности и подобранной по возрасту и полу контрольной группы не было выявлено существенных проблем безопасности после приема препарата Париет[®]. Из-за отсутствия клинических данных о применении рабепразола у пациентов с тяжелой дисфункцией печени, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Париет[®] таким пациентам.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени должны обратиться к врачу перед началом терапии препаратом Париет[®].

В клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового применения рабепразола отмечено изменение активности ферментов печени. В большинстве случаев, когда не удавалось выяснить альтернативные причины этих состояний они не давали осложнений и проходили после отмены рабепразола.

Имеются сообщения из постмаркетингового применения рабепразола о развитии дискразий крови (случай тромбоцитопении и нейтропении). В большинстве случаев, когда не удалось выяснить альтернативные причины этих состояний, они не вызывали осложнений и проходили после отмены рабепразола.

Совместное применение атазанавира с рабепразолом не рекомендуется (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Пациенты с гипомagneмией

Случаи клинически выраженной гипомagneмией сообщались у пациентов, получавших ИПП (ингибиторы протонного помпы) в течение минимум трех месяцев, чаще – после одного года терапии. Могут возникать такие серьезные проявления гипомagneмией, как усталость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но может протекать без явных симптомов и незаметно. У большинства пациентов лечение гипомagneмией требовало проведения заместительной терапии и прекращения приема ИПП.

Пациентам, принимающим ИПП продолжительно или в комбинации с некоторыми лекарствами, такими как дигоксин или препараты, способные вызвать гипомagneмию (например, диуретики), рекомендован контроль

уровней магния до инициации лечения ИПП, а также регулярно во время лечения (см. раздел «Побочные действия»).

Влияние на всасывание витамина В12

Рабепразол натрия, как и все препараты, блокирующие выработку соляной кислоты, может снижать всасывание витамина В12 (цианокобаламин) вследствие гипо- и ахлоргидрии. Это следует учитывать при длительной терапии у пациентов с низкой массой тела или с повышенным риском снижения всасывания витамина В12 или, если наблюдаются соответствующие клинические симптомы.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Ингибиторы протонного насоса могут вызывать в очень редких случаях подострую кожную красную волчанку. В случае возникновения поражения, особенно на подвергающихся солнечному воздействию участках, и если они сопровождаются артралгией, то пациент незамедлительно должен обратиться за медицинской и медико-санитарной помощью, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Париет®. ПККВ после предварительного лечения ингибиторами протонного насоса может увеличить риск возникновения ПККВ с другими ингибиторами протонного насоса.

Применение у детей

Париет® не рекомендуется назначать детям, так как опыт применения препарата в данной возрастной группе отсутствует.

Беременность и период лактации

Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет.

Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер. Лечение препаратом Париет® во время беременности противопоказано.

Возможность попадания рабепразола натрия в грудное молоко женщин не установлена, а исследований с участием кормящих грудью женщин не проводилось. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс. Лечение препаратом Париет® при грудном вскармливании противопоказано.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Фармакодинамические свойства рабепразола натрия и профиль его нежелательных явлений из клинических исследований свидетельствуют о небольшой вероятности влияния на вождение автотранспорта и управление механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Передозировка

Сообщалось об ограниченном числе случаев умышленной или случайной передозировки. Максимальное установленное количество принятого препарата не превышало 60 мг 2 раза в сутки или 160 мг один раз в сутки. Эффекты были минимально выражены, соответствовали известному профилю нежелательных реакций, которые проходили самостоятельно без какого-либо дополнительного медицинского вмешательства.

Лечение: специфического антидота не существует. Препарат имеет высокий уровень связывания с белками с плазмы, поэтому не может быть удален путем диализа. В случае передозировки необходимо провести симптоматическое и поддерживающее лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 7 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминий/поливинилхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Бушу Фармасьютикалс Лтд., завод Мисато, Япония
950 Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken

Упаковщик

Силаг АГ, Швейцария

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

(товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com