

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “15” маусым
№ N015567 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық
Париег®**

Саудалық атауы
Париег®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Рабепразол

Дәрілік түрі
Ішекте еритін қабықпен қапталған 20 мг таблеткалар.

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 20 мг натрий рабепразолы (18.85 мг рабепразолға баламалы),
қосымша заттар: маннит, магний тотығы, әлсіз орын басқан гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), гидроксипропилцеллюлоза, магний стеараты, этанол*,

ішкі қабығы: этилцеллюлоза, магний тотығы, этанол*,

ішекте еритін қабығы: гипромеллоза фталаты, диацетилденген моноглицерид, тальк, титанның қостотығы (E 171), темірдің сары тотығы (E172), карнауб балауызы, этанол*, тазартылған су*, бутан-1-ол*

Edible Ink Red A1 сиясы: ақ шеллак, темірдің қызыл тотығы (E172), карнауб балауызы, дегидратацияланған этил спирті*, май қышқылдары бар глицерин эфиірі*, 1-бутанол.

*- өндіріс үдерісінде буға айналады

Сипаттамасы

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, бір жақ бетінде сиямен жазылған «E243» таңбасы бар ашық-сары түсті қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Қышқылдығы бұзылуымен байланысты ауруларды емдеуге арналған препараттар. Ойық жараға қарсы препараттар

және гастроэзофагальді рефлюксті емдеуге арналған препараттар. Протонды сорғы тежегіштері. Рабепразол
АТХ коды А02ВС04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Натрий рабепразол ішекте еритін қабығы бар таблеткалар түрінде шығарылады. Мұндай шығарылу түрі натрий рабепразолдың қышқылды ортадағы тұрақсыздығымен түсіндіріледі. Сондықтан дәрілік заттың сіңуі ішекте ғана басталады. Натрий рабепразолдың сіңу жылдамдығы жоғары, ал оның плазмадағы ең жоғары деңгейлері 20 мг дозасын қабылдағаннан кейін шамамен 3,5 сағаттан соң анықталады.

Натрий рабепразолдың плазмадағы ең жоғары концентрациясы (C_{max}) және АUC көрсеткіші 10-нан 40 мг дейінгі дозалық ауқымда дозаға байланысты өзгереді. Ішу арқылы қабылданатын 20 мг дозаның абсолютті биожетімділігі (венаішілік дозамен салыстырғанда) көбіне жүйеалдылық метаболизм есебінен 52%-ға жуықты құрайды.

Бұдан басқа, қайта қабылдағаннан кейін препараттың биожетімділігі жоғарыламайды. Дені сау адамдарда плазмадағы жартылай ыдырау кезеңі бір сағатқа жуық (0,7-ден 1,5 сағатқа дейін), ал жалпы клиренсі -283 ± 98 мл/мин құрайды. Тамақ ішуге байланысты клиникалық елеулі өзара әрекеттесулері жоқ. Тамақ та, препаратты қабылдау уақыты да рабепразол сіңуіне әсер етпейді.

Таралуы

Натрий рабепразолдың адам плазмасының ақуыздарымен байланысу деңгейі 97%-ға жуық құрайды.

Метаболизмі және организмнен шығарылуы

Протон помпасының тежегіштері класының басқа да өкілдері сияқты рабепразол да P450 (CYP450) цитохромы қатысуымен бауырда метаболизденеді. Бауыр микросомалары бар адамдардың *in vitro* зерттеулері рабепразолдың CYP450 (CYP2C19 және CYP3A4) изоферменттерімен метаболизденетінін көрсетті. Бұл зерттеулерде рабепразол адамдағы күтілетін плазмалық концентрацияларында CYP3A4 бәсеңдетпеді және стимуляцияламады. Бұл нәтижелер рабепразол мен циклоспориннің арасында өзара әрекеттесулер күтілмейтіндігін айғақтайды.

Адам плазмасында анықталатын негізгі метаболиттер тиоэфир (M_1) және карбон қышқылы (M_6) болып табылады, ал сульфонды метаболит (M_2), десметилтиоэфир (M_4) және меркаптурин қышқылы бар конъюгат (M_5) аз мөлшерде анықталады. Тек десметилді метаболит (M_3) қана аздаған секрецияға қарсы белсенділікке иеленген, бірақ ол плазмада анықталмайды.

Ішекте еритін қабығы бар таблеткалар түріндегі ^{14}C -таңбаланған натрий рабепразолдың бір реттік 20 мг дозасын қабылдағаннан кейін өзгермеген дәрілік препараттың несеппен бірге шығарылуы анықталған жоқ. Дозаның шамамен 90%-ы несеппен бірге, негізінен, екі метаболит: меркаптур

қышқылының (M5) және карбон қышқылының (M6) конъюгаттары түрінде, сондай-ақ белгісіз екі метаболит түрінде шығарылды. Дозаның қалдығы организмнен нәжіспен бірге шығарылды.

Жынысы

20 мг дозадағы рабепразолдың фармакокинетикалық параметрлерінде бойына және дене салмағын түзетуді ескергенде жыныстық айырмашылықтар анықталмады.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер

Демеуші гемодиализді қажетсінетін (креатинин клиренсі < 5 мл/мин/1,73м²), тұрақты терминальді бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде рабепразолдың таралуы дені сау еріктілердегі осындайға өте ұқсас болды.

Бұл пациенттердегі AUC және C_{max} дені сау еріктілердегіге қарағанда шамамен 35%-ға төмен болды. Рабепразолдың орташа $T_{1/2}$ дені сау еріктілерде 0,82 сағатты, гемодиализ кезінде пациенттерде - 0,95 сағатты және гемодиализден кейін - 3,6 сағатты құрады. Гемодиализді қажетсінетін, бүйрек аурулары бар пациенттерде препарат клиренсі дені сау еріктілермен салыстырғанда шамамен 2 есе жоғары.

Бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттер

Бауырдың жеңіл немесе орташа созылмалы ауруы бар пациенттерде рабепразолды 20 мг дозада бір рет қолданғаннан кейін дені сау еріктілермен салыстырғанда рабепразолдың AUC 2 есе артқан, және $T_{1/2}$ 2–3 есе ұлғайды. Алайда ішке 20 мг дозада күн сайын қолданғаннан кейін 7 күн бойына AUC тек 1.5 есе, ал C_{max} — тек 1.2 есе ұлғайған. Дені сау еріктілердегі 2.1 сағатпен салыстырғанда бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттерде рабепразолдың $T_{1/2}$ – 12.3 құрады. Екі топтағы фармакодинамикалық жауап (асқазан рН бақылауы) клиникалық тұрғыда салыстырарлық болды.

Егде жастағы адамдар

Егде жастағы адамдарда натрий рабепразолдың организмнен шығарылуы біршама төмендеген. Натрий рабепразолды 20 мг дозада 7 күн бойы күн сайын қабылдау, дені сау ерікті жастармен салыстырғанда, AUC көрсеткішінің екі есе дерлік жоғарылауына әкелген, ал C_{max} көрсеткіші 60%-ға, $T_{1/2}$ - 30%-ға артқан. Алайда рабепразолдың организмде жиналу белгілері анықталған жоқ.

CYP2C19 полиморфизмі

Бақылануына сай, рабепразолды 20 мг дозада 7 күн бойы ішу арқылы күн сайын қабылдағаннан кейін CYP2C19 бойынша баяу метаболиторларда AUC және $T_{1/2}$ көрсеткіштері жылдам метаболиторлардағы тиісті көрсеткіштерден шамамен 1,9 және 1,6 есе артық болды, осы тұста C_{max} көрсеткіші 40%-ға ғана жоғарылады.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Рабепразол – препараттың белсенді заты, бензимидазолмен орын алмастыратын секрецияға қарсы препараттар класына жатады, алайда антихолинергиялық немесе H₂ антигистаминдік қасиеттері жоқ.

Рабепразол асқазанның париетальді жасушаларының секреторлы беткейіндегі H^+/K^+ -АТФаза ферментін спецификалық тежеу есебінен асқазан сөлі қышқылының бөлінуін бәсеңдетеді. Бұл ферменттік жүйе қышқылдық (протон) сорғы түрінде болады, сондықтан қышқыл өндірудің соңғы сатысын бөгейтін натрий рабепразол асқазанның протонды помпа тежегіштеріне жатады. Препараттың әсері дозаға тәуелді, стимуляциялаушы фактордың табиғатына қарамастан, қышқылдың базальді және стимуляцияланған секрециясын тежеумен жүзеге асады.

Әлсіз негіз болғандықтан, Париет® препараты барлық дозасында жылдам сіңеді және асқазанның париетальді жасушаларының қышқыл ортасында жинақталады. Париет® препараты протондалу жолымен сульфенамидті формаға конвертацияланады және содан кейін протонды помпа цистеинінің қол жетімді молекулаларымен өзара әрекеттеседі.

Секрецияға қарсы белсенділігі

Париет® препараты 20 мг таблеткасы түрінде ішу арқылы қабылдағаннан кейін бір сағат ішінде секрецияға қарсы әсері дамиды, ол 2-4 сағат ішінде ең жоғарғысына жетеді. Базальді және тағаммен стимуляцияланған қышқыл секрециясын тежеу деңгейі Париет® препаратының алғашқы дозасын қабылдағаннан кейін 23 сағаттан соң, тиісінше, 69% және 82% құрайды, ал тежеу әсерінің ұзақтығы – 48 сағатқа дейін. Париет® препаратының асқазан қышқылының секрециясын тежеу әсерінің күші күніне бір рет жиілікпен препаратты қайта қабылдағанда біршама артады, осы тұста үш күн өткен соң тепе-теңдік тежелу деңгейі айқындалады. Секрециялық белсенділігі дәрілік препаратты қабылдауды тоқтатқаннан кейін 2-3 күннен соң қалпына келе бастайды.

Рабепразол сияқты протонды сорғы тежегіштерін қабылдауды қоса, кез келген себептен асқазан сөлінің төмендеген қышқылдығы әдетте асқазан-ішек жолдарында болатын бактериялар санын арттырады. Протонды сорғы тежегіштерімен емдеу *Salmonella*, *Campylobacter* және *Clostridium difficile* сияқты асқазан-ішек инфекциялары қаупін арттыруы ықтимал.

Сарысу гастринінің деңгейіне әсері

Клиникалық зерттеулерде пациенттер 10 немесе 20 мг рабепразол таблеткаларын 43 айға дейін тәулігіне бір рет жиілікпен қабылдады. Сарысулық гастрин деңгейлері емнің алғашқы 2-8 аптасында ұлғайды, бұл асқазан сөлі қышқылы секрециясының тежелуін көрсетеді. Емді жалғастыру кезінде сарысу гастринінің орташа деңгейінің қосымша жоғарылауы байқалған жоқ. Бұл көрсеткіш әдетте емді тоқтатқаннан кейін 1-2 аптадан соң ем басталғанға дейінгі мәніне оралды.

Энтерохламоффин тәрізді жасушаларға (ECL) әсері

Рабепразол немесе салыстырылатын препарат таблеткаларын 8 аптаға дейін қабылдаған 500 пациентте асқазанның антральді және фундальді бөліктерінен алынған асқазан биоптаттары бойынша, ECL-жасушаларының орнықты өзгерістері, гастрит ауырлығы, атрофиялық гастриттің даму жиілігі, ішек метаплазиясы немесе *H.pylori*-инфекциясының таралуы анықталған

жоқ. Натрий рабепразолын 36 ай бойына қабылдаған 250 пациентті зерттегенде көрсеткіштердің бастапқы деңгейінен елеулі ауытқулары анықталмады.

Басқа да әсерлері

Қазіргі уақытта рабепразолдың ОЖЖ-ге, жүрек-қантамыр жүйесіне және тыныс алу мүшелеріне жүйелік әсерлері анықталған жоқ. Париет® препаратын 2 апта ішінде 20 мг дозада ішу арқылы қабылдау қалқанша без функциясына, көмірсулар метаболизміне немесе қан ағынындағы паратиреоидты гормон деңгейлеріне, кортизолға, эстрогенге, тестостеронға, пролактинге, холецистокининге, секретинге, глюкагонға, фолликула стимуляциялайтын гормонға (ФСГ), лютеиндеуші гормонға (ЛГ), ренинге, альдостеронға немесе соматотропты гормонға қандай да бір әсерін тигізуіне әкелген жоқ.

Дені сау еріктілердегі зерттеулер натрий рабепразолдың амоксициллинмен клиникалық елеулі дәрілік өзара әрекеттесулерге түспейтінін көрсетті. Раберпазол АІЖ жоғарғы бөліктерінде *H. pylori* эрадикациясы үшін бұл препараттарды бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы амоксициллин немесе кларитромицин концентрациясына теріс әсер етпейді.

Тұз қышқылының секрециясын бәсеңдететін дәрілік заттарды қолдану сарысулық гастриннің деңгейі жауап ретінде жоғарылауымен жүреді. Асқазан сөлі қышқылдығы төмендегенде хромогранин А (CgA) деңгейі жоғарылайды, бұл нейроэндокриндік ісіктерді анықтау мақсатында диагностикалық тексерулер жүргізуде зерттеулер нәтижесін бұрмалауы мүмкін. Қол жетімді жарияланған деректер CgA деңгейін жоспарлы өлшегенге дейін 5-тен 14 күнге дейінгі аралықта протон помпасының тежегіштерін қабылдауды тоқтату керектігін болжайды. Бұл протон помпасының тежегіштерін қабылдағаннан кейін жалған оң болуы мүмкін хромогранин А деңгейін қалыпты мәнге дейін қалыпқа келтіруге мүмкіндік береді.

Балалар

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік педиатриялық популяцияның бір немесе бірнеше қосалқы топтарында гастроэзофагеальді рефлюкс ауруын (ГЭРА) емдеуге қатысты Париет® препаратымен жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін ұсынуды кейінге қалдырды.

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік педиатриялық популяцияның барлық қосалқы топтарында Золлингер-Эллисон синдромын, асқазанның және он екі елі ішектің ойық жаралы ауруын емдеуге қатысты Париет® препаратымен жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін ұсынуды кейінге қалдырды.

Қолданылуы

- асқазанның және он екі елі ішектің ойық жаралы ауруының өршу сатысында
- гастроэзофагеальді рефлюкс ауруының (ГЭРА) эрозиялық және ойық жаралы түрлерінде

- гастроэзофагеальді рефлюкс ауруының ұзақ демеуші емінде (ГЭРА демеуші емде)
- орташадан ауыр дәрежеге дейінгі гастроэзофагеальді рефлюкс ауруын симптоматикалық емдеуде (ГЭРА симптоматикалық емдеу)
- Золлингер-Эллисон синдромында
- ойық жара ауруы бар пациенттерде *Helicobacter pylori* эрадикациясына арналған бактерияға қарсы біріктірілген ем құрамында

Қолдану тәсілі және дозалары

Париет® таблеткаларын шайнауға немесе ұсақтауға болмайды, тұтастай жұту қажет.

Ересек/егде жастағы пациенттер

Асқазанның және он екі елі ішектің ойық жаралы ауруының өршу сатысы

Ішке күніне 1 рет таңертең 20 мг-ден қабылдау ұсынылады.

Өршу сатысындағы асқазанның ойық жаралы ауруы 6 апта ішінде жазыла бастайды, бірақ кейде тағы 6 апта қажет болуы мүмкін.

Он екі елі ішектің ойық жаралы ауруының өршу сатысында ойық жара 4 апта ішінде жазыла бастайды, бірақ кейде тағы да 4 апта қажет болуы мүмкін.

Гастроэзофагеальді рефлюкс ауруының эрозиялық немесе ойық жаралы түрлері

Бұл жағдайды емдеу үшін ішке күніне 1 рет 20 мг-ден қабылдау ұсынылады.

Мұндай дозада емдеуді 4-8 апта бойы жалғастырған жөн.

Гастроэзофагеальді рефлюкс ауруының ұзақ демеуші емі (ГЭРА демеуші ем)

Емдеуге пациенттің жауабына орай, күніне 1 рет 10 мг-ден немесе 20 мг-ден ішке қабылдау ұсынылады.

Орташадан ауыр дәрежеге дейінгі гастроэзофагеальді рефлюкс ауруын симптоматикалық емдеу (ГЭРА симптоматикалық емдеу)

Эзофагитсіз ГЭРА бар пациенттерде күніне 1 рет 10 мг ішке қабылдау ұсынылады. 4 апта емдегеннен кейін емдеуге жауап болмаған жағдайда пациентті қосымша тексеруден өткізу қажет.

Симптомдар басылған соң олардың әрі қарай пайда болуына жол бермеу үшін препаратты қажетіне қарай күніне бір рет 10 мг дозада ішке қабылдаған жөн.

Золлингер-Эллисон синдромы

Ұсынылатын бастапқы дозасы – күніне 1 рет 60 мг, бірақ қажеттілігіне қарай күніне 120 мг дейін арттырылуы мүмкін. Күніне 1 рет 100 мг дейінгі дозада қабылдауға болады, ал 120 мг қабылдаған жағдайда таблеткаларды қабылдау күніне 2 рет 60 мг-ден бөлінуі мүмкін. Емдеу тиісті клиникалық көріністер бар болғанға дейін жүргізіледі.

Helicobacter pylori эрадикациясы

H. pylori эрадикациясы үшін тиісті антибиотиктермен біріктіріп күніне 2 рет 20 мг-ден ішке қабылдау ұсынылады: Париет® дозасы күніне 2 рет 20 мг + кларитромицин күніне 2 рет 500 мг + амоксициллин күніне 2 рет 1 г.

Емдеу ұзақтығы: 7 күн.

Егер эрадикация сызбасы препараттарды күніне бір рет қабылдауды талап етсе, Париет® таблеткаларын таңертеңгі тамақ алдында қабылдау қажет; және тәулік кезеңі де, тамақ та натрий рабепразолдың белсенділігіне ықпалын тигізбейді, препаратты бұлай қабылдау режимі емдеуге бейімділіктің жақсы болуына мүмкіндік береді.

Бүйрек және бауыр бұзылулары бар пациенттер

Бүйрек немесе бауыр бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Бауырдың ауыр бұзылулары бар пациенттерде емдеу сақтықпен жүргізілуі тиіс

Бала жастағы пациенттер

Осы жас тобында қолдану тәжірибесінің жоқ болуына байланысты, Париет® препаратын балаларға қолдану ұсынылмайды.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулер барысында Париет® препаратын қабылдағанда келесі жағымсыз әсерлері анықталды: бас ауыруы, диарея, іштің ауыруы, астения, метеоризм, бөртпе және ауыздың құрғауы.

Қолайсыз құбылыстардың көпшілігі негізінен жеңіл/орташа ауырлықпен сипатталды, уақытша сипатта болды.

Қолайсыз реакциялар, кездесу жиілігінің келесі жіктеуін пайдалана отырып, ағзалар жүйесінің әрқайсысына қатысты жүйеленді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$) және жиілігі белгісіз (қол жетімді деректер негізінде анықтау мүмкін емес).

Жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- инфекциялар
- ұйқысыздық, бас ауыру, бас айналуы
- жөтел, фарингит, ринит
- диарея, құсу, жүрек айнуы, іштің ауыруы, іштің қатуы, метеоризм, фундальді безді полип (қатерсіз)
- спецификалық емес ауыру, арқаның ауыруы
- астения, тұмау тәріздес синдром

Жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- күйгелектік, ұйқышылдық
- бронхит, синусит
- диспепсия, ауыз ішінің құрғауы, кекіру
- бөртпе, эритема***
- миалгия, артралгия, аяқтардың құрысуы
- ортан жіліктің, білезіктің, омыртқа бағанының сынулары*
- несеп шығару жолдарының инфекциялары
- қалтырау, қызба, кеуденің ауыруы
- бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы**

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лейкоцитоз
- аса жоғары сезімталдық^{1,2}
- анорексия
- депрессия
- көрудің нашарлауы
- гастрит, стоматит, дәм сезудің бұзылуы
- гепатит, сарғаю, бауыр энцефалопатиясы³
- қышыну, қатты терлеу, буллезді бөртпелер²
- интерстициальді нефрит
- салмақ қосу

Өте сирек (< 1/10 000)

- көп формалы эритема, уытты эпидермальді некролиз (УЭН), Стивенс-Джонсон синдромы

Жиілігі белгісіз

- гипонатриемия, гипомагниемия⁴
- сананың шатасуы
- шеткері ісіну
- микроскопиялық колит
- жеделге жуық терінің қызыл жегісі⁴
- гинекомастия

¹ беттің ісінуі, гипотензия және диспноэны қоса

² Эритема, буллезді бөртпелер және аса жоғары сезімталдық реакциялары әдетте емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтады.

³ Бауыр циррозы бар науқастарда бауыр энцефалопатиясы туралы сирек мәлімдеулер болды. Париет® препаратын алғашқы тағайындағанда ауыр бауыр бұзылулары бар пациенттерге сақ болу керек.

⁴ «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- натрий рабепразолға немесе қандай да бір қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер (қолданылуының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Асқазан сөлі қышқылының секрециясын тежеумен байланысты өзара әрекеттесулер

Рабепразол асқазан сөлі қышқылының секрециясына айқын және ұзақ уақыт тежегіш әсер көрсетеді. Сіңуі ортаның рН шамасына байланысты болатын дәрілік заттармен өзара әрекеттесуге түсуі мүмкін. Натрий рабепразолды кетоконазолмен немесе итраконазолмен бірге қабылдау плазмадағы зенге қарсы дәрілердің концентрациясының елеулі төмендеуіне әкелуі мүмкін. Рабепразолды кетоконазолмен немесе итраконазолмен бір мезгілде қабылдайтын пациенттер қосымша бақылауларды қажет етеді, өйткені бұл препараттардың дозасын түзету талап етілуі мүмкін.

Антацидтермен өзара әрекеттесуі

Антацидтерді рабепразолмен бір мезгілде қабылдау осылай қабылдау орынды болатын клиникалық зерттеулерде зерттелген, ал осы өзара әрекеттесуге арналған арнайы фармакокинетикалық зерттеулердің бірінде алюминий гидроксидінің немесе магний гидроксидінің гелімен клиникалық тұрғыдан өзара әрекеттесуі байқалған жоқ.

Атазанавирмен өзара әрекеттесуі

Бір мезгілде 300 мг атазанавир/100 мг ритонавир мен омепразол (күніне бір рет 40 мг) немесе 400 мг атазанавирді лансопразолмен (күніне бір рет 60 мг) қабылдаған дені сау еріктілерде атазанавирдің әсер ету деңгейінің едәуір төмендегені анықталды. Атазанавирдің сіңу деңгейі ортаның рН шамасына байланысты. Осы препараттарды рабепразолмен бір мезгілде қабылдау зерттелмесе де, осыған ұқсас нәтижелерді протонды помпаның өзге тежегіштеріне қатысты жорамалдауға да болады. Осыған орай, атазанавирмен емдеу кезінде, рабепразолды қоса, ППТ қабылдауға болмайды.

Метотрексат

Жағымсыз әсерлер хабарламалар деректеріне сәйкес, популяциялық фармакокинетикалық зерттеулердің деректеріне және ретроспективті талдаудың жарияланған нәтижелері туралы мәлімдемелер деректеріне сәйкес ППТ және метотрексатты (бәрінен бұрын, жоғары дозаларда; метотрексатты қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз) бір уақытта енгізу қан сарысуындағы метотрексаттың және/немесе оның метаболиті гидроксиметотрексаттың деңгейін жоғарылатуы және олардың жартылай шығарылу кезеңін ұзартуы мүмкін екенін жорамалдауға болады. Дегенмен, метотрексаттың ППТ дәрілік өзара әрекеттесуіне ешқандай ресми зерттеу жүргізілген жоқ.

Айрықша нұсқаулар

Париет® препаратымен емдеуге симптоматикалық жауап асқазан мен он екі елі ішекте қатерлі ісіктің бар екендігін жоққа шығармайды, сондықтан Париет® препаратын қабылдар алдында жаңа түзілімдердің жоқ екендігіне көз жеткізу қажет. Препаратпен ұзақ ем (әсіресе бір жылдан астам) қабылдап жүрген пациенттер тексерілуден жүйелі түрде өтуі тиіс.

Протонды помпаның басқа тежегіштерімен немесе орнын алмастырған бензимидазолдармен айқаспалы реакциялар қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Пациенттерге Париет® таблеткаларын тұтас жұту қажет екендігін алдын ала ескерткен жөн; оларды шайнауға немесе сындыруға болмайды.

Париет® препаратын балаларға тағайындау ұсынылмайды, өйткені осы жас тобында препаратты қолдану тәжірибесі жоқ.

Рабепразолды постмаркетингтік қолданудан қан дискразияларының дамуы (тромбоцитопения және нейтропения жағдайлары) жөнінде мәлімдемелер бар. Осы жағдайлардың баламалы себептерін түсіндіру мүмкін болмаған

көптеген жағдайларда, олар асқынуларды туындатқан жоқ және рабепразол қабылдауды тоқтатқаннан кейін қайтты.

Клиникалық зерттеулерде және рабепразолды постмаркетингтік қолдану барысында бауыр ферменттері белсенділігінің өзгергені байқалды. Осы жағдайлардың баламалы себептерін түсіндіру мүмкін болмаған көптеген жағдайларда, олар асқынуларды туындатқан жоқ және рабепразол қабылдауды тоқтатқаннан кейін қайтты. Бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылулары бар және жасы мен жынысы бойынша таңдап алынған бақылау тобындағы пациенттерге жүргізілген зерттеулерде Париет® 20 мг таблеткаларын қабылдағаннан кейін қауіпсіздігінде елеулі мәселелер байқалған жоқ. Алайда, Париет® препаратының бауыр функциясы ауыр бұзылуы бар пациенттерде қолдану тәжірибесінің клиникалық деректері жоқ болуына байланысты препараты бірінші рет тағайындағанда сақтық таныту керек. Атазанавир мен Париет® препаратын бірге қолдану ұсынылмайды.

Clostridium difficile

Рабепразолды қоса, протонды помпа тежегіштерімен емдеудің *Salmonella*, *Campilobacter* және *Clostridium difficile* сияқты инфекциялардан туындаған асқазан-ішек инфекциясы даму қаупін арттыруы мүмкін

Сынулар

Протон помпасының тежегіштерін, әсіресе ұзақ уақыт бойына (> 1 жыл) және үлкен дозаларда пайдаланғанда көбіне егде жастағы адамдарда немесе қауіптің басқа да факторлары болғанда ортан жіліктің, білезіктің және омыртқа бағанының сыну қаупі аздап артуы мүмкін. Бақылау жүргізу зерттеулеріне сәйкес протонды помпа тежегіштерімен емінің сынықтың жалпы қаупінің 10-40%-ға артуына әкеледі деп болжануы мүмкін. Кейбір жағдайларда бұлай ұлғаю қауіптің басқа факторларымен байланысты болуы мүмкін. Остеопороз қаупі бар пациенттер қолданыстағы клиникалық нұсқауларға сәйкес ем алуы тиіс, сондай-ақ D дәруменінің және кальцийдің талапқа сай мөлшерін қабылдау керек.

Гипомагниемиясы бар пациенттер

Клиникалық айқын гипомагниемия жағдайлары ППТ (протон помпасының тежегіштері) қабылдаған пациенттерде ең кемінде үш ай ішінде, көбіне - бір жыл емделгеннен кейін мәлімделді. Шаршағыштық, тетания, сандырақтау, құрысулар, бас айналуы және қарыншалық аритмия сияқты гипомагниемияның күрделі білінулері туындауы мүмкін, бірақ анық симптомдарсыз және білінбей жүруі мүмкін. Пациенттердің көпшілігінде гипомагниемияны емдеу орын басу емін жүргізуді және ППТ қабылдауды тоқтатуды талап етті.

Дигоксин сияқты кейбір дәрілермен немесе гипомагниемия туғызуға қабілетті препараттармен (мысалы, диуретиктер) біріктіріп немесе ұзақ уақыт ППТ қабылдап жүрген пациенттерге ППТ емін бастап кеткенше, сондай-ақ онымен емдеу кезінде ұдайы магний деңгейлерін бақылау ұсынылған.

Рабепразолды метотрексатпен қатар қолдану

Әдебиет деректеріне сәйкес, ППТ метотрексатпен (бәрінен бұрын жоғары дозаларда) бір мезгілде қабылдау қан сарысуында метотрексаттың және/немесе оның метаболитінің концентрациясы артуына әкелуі және жартылай шығарылу кезеңін ұлғайтуы мүмкін, бұл метотрексат уыттылығы білінуіне әкелуі мүмкін. Метотрексатты жоғары дозаларда енгізу кезінде кейбір пациенттерде ППТ уақытша тоқтату туралы мәселе қарастырылуы мүмкін.

В12 дәруменінің сіңуіне әсері

Рабепразол натрий, тұз қышқылы өндірілуін бөгейтін барлық басқа да препараттар сияқты гипо- және ахлоргидрия салдарынан В12 (цианокобаламин) дәруменінің сіңуін төмендетуі мүмкін. Бұны дене салмағы төмен немесе В12 дәруменінің сіңуі төмендеуінің қаупі жоғары пациенттерді ұзақ емдегенде немесе егер тиісінше клиникалық симптомдар бақыланса ескеру керек.

Жеделге жуық терінің қызыл жегісі (ЖЖТҚЖ)

Протон сорғысының тежегіштері өте сирек жағдайларда жеделге жуық терінің қызыл жегісін туындатуы мүмкін. Зақымдану болған жағдайларда, әсіресе күн сәулесі тиетін бөліктерінде, және егер олар артралгиямен бірге жүретін болса, онда пациент дереу медициналық және медико-санитарлық көмек алуы тиіс, Париет® препаратын тоқтату туралы мәселені қарастыру керек. ЖЖТҚЖ протон сорғысы тежегіштерімен алдын ала емдегеннен кейін протон сорғысының басқа тежегіштерінен ЖЖТҚЖ туындау қаупі артуы мүмкін.

Зертханалық тесттерге әсері

Хромограниннің А (СgА) жоғары деңгейі нейроэндокриндік ісіктерді анықтау мақсатында диагностикалық зерттеулер жүргізгенде талдаулар нәтижесін бұрмалауы мүмкін. Осыдан аулақ болу үшін протон помпасының тежегіштерін, ең кемінде қан сарысуындағы А хромогранин деңгейін өлшегенге дейін бес күн бұрын қолдануды тоқтату керек. Егер СgА және гастрин деңгейі бастапқы өлшегеннен кейін қалыпты мәнінен оралмаған, хромогранин деңгейін анықтауды протон помпасының тежегіштерін қабылдауды тоқтатқаннан кейін қайталап 14 күннен соң жүргізу керек.

Жүктілік және лактация кезеңі

Рабепразолды жүктілік кезінде қолданудың қауіпсіздігі бойынша деректер жоқ.

Егеуқұйрықтардың және үй қояндарының тұқым өрбіту қабілетіне зерттеулер рабепразолдан болатын фертильділігінің бұзылуы белгілерін немесе ұрық дамуының ақаулары белгілерін анықтамады; алайда егеуқұйрықтарда препарат аздаған мөлшерде плацентарлық бөгет арқылы өтеді. Жүктілік кезінде Париет® препаратымен емдеу қарсы көрсетілімде.

Натрий рабепразолдың әйелдің емшек сүтіне өтуінің мүмкін екендігі анықталмаған, ал бала емізетін әйелдердің қатысуымен зерттеулер жүргізілген жоқ. Рабепразол сондай-ақ төлін емізіп жүрген егеуқұйрықтардың сүтінен табылған. Бала емізу кезінде Париет® препаратымен емдеу қарсы көрсетілімде.

Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Клиникалық зерттеулер натрий рабепразолдың фармакодинамикалық қасиеттері және оның қолайсыз құбылыстарының бейіні автокөлік жүргізуге және механизмдерді басқаруға аздаған әсерінің ықтималдығы туралы айғақтайды. Алайда ұйқышылық пайда болуы жағдайында қызметтің бұл түрлерінен бас тарту керек.

Артық дозалануы

Әдейі немесе кездейсоқ артық дозалану жағдайларының саны шектеулі екендігі мәлімделді. Қабылданған препараттың белгіленген ең жоғары мөлшері тәулігінен 2 рет 60 мг-ден немесе тәулігіне бір рет 160 мг-ден асқан жоқ. Әсерлері барынша аз білінді, жағымсыз реакциялардың белгілі бейініне сәйкес келді, олар қандай да болсын медициналық қосымша араласуларсыз өздігінен қайтты.

Емі: өзіне тән арнайы антидоты жоқ. Препарат плазма ақуыздарымен байланысуы жоғары деңгейде, сондықтан диализ жолымен шығарылуы мүмкін емес. Артық дозаланған жағдайда симптоматикалық және демеуші ем жүргізу керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Алюминийдің екі қабатынан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 14 таблеткадан.

Пішінді ұяшықты 1 немесе 2 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25°C-дан аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Бушу Фармасьютикалс Лтд., Мисато зауыты, Жапония

Қаптаушы

Силаг АГ, Швейцария

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта):

“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com