

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Париет® (Pariet®)

Регистрационный номер – П N011880/01

Торговое название: Париет®

Международное непатентованное название: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Состав

Активное вещество: рабепразол натрий, 20 мг, что в пересчете соответствует 18,85 мг рабепразола, соответственно.

Вспомогательные вещества: маннит (маннитол) - 40,0 мг, магния оксид - 63,0 мг, гидроксипропилцеллюлоза слабозамещенная (гипролоза) - 19,5 мг, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) - 3,0 мг, магния стеарат - 1,5 мг, этилцеллюлоза - 1,0 мг, гипромеллозы фталат - 12,0 мг, диацилированный моноглицерид - 1,2 мг, тальк - 1,13 мг, титана диоксид (E171) - 0,6 мг, железа оксид желтый - 0,07 мг, карнаубский воск - 0,002 мг, чернила пищевые красные А1 (белый шеллак, железа оксид красный, карнаубский воск, сложный эфир глицериновой кислоты, этанол дегидратированный, 1-бутанол)).

Описание

Светло-желтые двояковыпуклые таблетки округлой формы, покрытые оболочкой, на одной стороне маркировка красными чернилами "E243". Цвет таблетки на поперечном срезе от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка – протонной помпы ингибитор.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства**Фармакодинамика****Механизм действия**

Рабепразол натрия относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол натрия подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования H⁺/K⁺ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. H⁺/K⁺ АТФаза представляет собой белковый комплекс, который функционирует как протонная помпа, таким образом, рабепразол натрия является ингибитором протонной помпы в желудке и блокирует финальную стадию продукции кислоты. Данный эффект является дозозависимым и приводит к подавлению как базальной, так и стимулируемой секреции кислоты независимо от раздражителя. Рабепразол натрия не обладает антихолинергическими свойствами.

Антисекреторное действие

После перорального приема 20 мг рабепразола натрия антисекреторный эффект развивается в течение часа. Ингибирование базальной и стимулируемой секреции кислоты через 23 часа после приема первой дозы рабепразола натрия составляет 69% и 82% соответственно, и продолжается до 48 часов. Такая продолжительность фармакодинамического действия намного превышает предсказуемое по периоду полувыведения (примерно один час). Данный эффект может быть объяснен продолжительным связыванием лекарственного вещества с H⁺/K⁺ АТФазой париетальных клеток желудка. Величина ингибирующего действия рабепразола натрия на секрецию кислоты достигает плато после трех дней приема рабепразола натрия. При прекращении приема, секреторная активность восстанавливается в течение 1-2 дней.

Влияние на уровень гастрин в плазме

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразола натрия ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрин в плазме был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию кислоты. Концентрация гастрин возвращалась к исходному уровню обычно в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

Влияние на энтерохромафинно-подобные клетки

При исследовании образцов биопсии желудка человека из области антрума и дна желудка 500 пациентов, получавших рабепразол натрия или препарат сравнения в течение 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинно-подобных клеток, степени выраженности гастрита, частоте атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены. В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол натрия (10 мг/день или 20 мг/день) продолжительность до 1 года, частота гиперплазии была низкой и сравнимой с таковой для омепразола (20 мг/кг). Не был зарегистрирован ни один случай аденоматозных изменений или карциноидных опухолей, наблюдавшихся у крыс.

Другие эффекты

Системные эффекты рабепразола натрия в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано, что рабепразол натрия при пероральном приеме в дозе 20 мг в течение 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен, уровень паратиреоидного гормона в крови, а также на уровень кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, глюкогона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетики**Абсорбция.**

Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника, и его пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы в 20 мг. Изменение пиковых концентраций в плазме (C_{max}) и значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) рабепразола носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность после перорального приема 20 мг (по сравнению с внутривенным введением) составляет около 52%. Кроме того, биодоступность не изменяется при многократном приеме рабепразола. У здоровых добровольцев период полувыведения из плазмы составляет около 1 ч (варьируя от 0,7 до 1,5 ч), а суммарный клиренс составляет 3,8 мл/мин/кг. У пациентов с хроническим поражением печени AUC увеличена вдвое по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о снижении метаболизма первого прохождения, а период полувыведения из плазмы увеличен в 2-3 раза. Ни время приема препарата в течение суток, ни антациды не влияют на абсорбцию рабепразола. Прием препарата с жирной пищей замедляет абсорбцию рабепразола на 4 часа и более, однако ни C_{max}, ни степень абсорбции не изменяются.

Распределение.

У человека степень связывания рабепразола с белками плазмы составляет около 97 %.

Метаболизм и выведение.**У здоровых людей**

После приема однократной пероральной дозы 20 мг ¹⁴C-меченного рабепразола натрия неизмененного препарата в моче найдено не было. Около 90% рабепразола выводится с мочой главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6), а также в форме двух неизвестных метаболитов, выявленных в ходе токсикологического

анализа. Оставшаяся часть принятого рабепразола натрия выводится с калом. Суммарное выведение составляет 99,8%. Эти данные свидетельствуют о небольшом выведении метаболитов рабепразола натрия с желчью. Основным метаболитом является тиозефир (M1). Единственным активным метаболитом является десметил (M3), однако он наблюдался в низкой концентрации только у одного участника исследования после приема 80 мг рабепразола.

Терминальная стадия почечной недостаточности

У пациентов со стабильной почечной недостаточностью в терминальной стадии, которым необходим поддерживающий гемодиализ (клиренс креатинина <5мл/мин/1,73м²), выведение рабепразола натрия схоже с таковым для здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем период полувыведения 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 два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Хронический компенсированный цирроз

Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол натрия в дозе 20 мг 1 раз в день, хотя AUC удвоена и C_{max} увеличена на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего пола.

Пожилые пациенты.

У пожилых пациентов элиминация рабепразола несколько замедлена. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у пожилых лиц AUC была примерно вдвое больше, а C_{max} повышена на 60% по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако, признаков кумуляции рабепразола не отмечалось.

CYP2C19 полиморфизм

У пациентов с замедленным метаболизмом CYP2C19 после 7 дней приема рабепразола в дозе 20 мг в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а период полувыведения в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как C_{max} увеличивается на 40%.

Показания к применению

- Язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анастомоза;
- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- Эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит;
- Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией;
- В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью.

Противопоказания

- гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

- детский возраст;
- тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и 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. Париет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Париет® нельзя назначать кормящим женщинам.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия.

При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель.

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели.

При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель.

При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента.

При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день.

Если после четырех недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь один раз в день по требованию.

Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза – 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для некоторых пациентов дробное дозирование препарата является предпочтительным. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости. У некоторых больных с синдромом Золлингера-Эллисона длительность лечения рабепразолом составляла до одного года.

Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется.

У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности концентрация рабепразола в крови обычно выше, чем у здоровых пациентов.

При назначении препарата Париет® пациенту с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполяцией результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность рабепразола натрия для взрослых и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель.

Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста.

Побочное действие

Исходя из опыта клинических исследований, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. 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, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

Очень частые ($\geq 1/10$)

Частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Очень редкие ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко-острые системные аллергические реакции;

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко-тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения;

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

редко-гипомагниемия;

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:

повышение активности печеночных ферментов,

редко-гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия;

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко-интерстициальный нефрит;

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко-буллезные высыпания, крапивница,

очень редко-мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы:

редко - миалгия, артралгия;

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

очень редко-гинекомастия;

Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола натрия не наблюдалось.

Согласно данным посмаркетинговых наблюдений при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно увеличении риска возникновения переломов (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка**Симптомы**

Данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено.

Лечение

Специфический антидот для препарата Париет® неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими препаратами**Система цитохрома 450**

Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 - варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом (независимо от того, метаболизируют ли пациенты диазепам усиленно или слабо).

Было проведено исследование комбинированной терапии с антибактериальными препаратами. В данном четырехстороннем перекрестном исследовании участвовали 16 здоровых добровольцев, которые получали 20 мг рабепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина или комбинацию этих трех препаратов (РАК - рабепразол, амоксициллин, кларитромицин). Показатели AUC и C_{max} для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и C_{max} для рабепразола увеличились на 11% и 34%, соответственно, а для 14-гидрокси-кларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и C_{max} увеличились на 42% и 46%, соответственно, для комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Данное увеличение показателей воздействия для рабепразола и кларитромицина не было признано клинически значимым.

Взаимодействия вследствие ингибирования секреции желудочного сока

Рабепразол натрия осуществляет устойчивое и продолжительное подавление секреции желудочного сока. Таким образом, может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом натрия абсорбция кетоконазола уменьшается на 30%, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22%. Следовательно, для некоторых пациентов должно проводиться наблюдение для решения вопроса о необходимости корректировки дозы при одновременном приеме рабепразола натрия с кетоконазолом, дигоксином или другими лекарственными препаратами, для которых абсорбция зависит от pH.

Атазанавир

При одновременном приеме атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг с омепразолом (40 мг 1 раз в день) или с атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг 1 раз в день) здоровыми добровольцами наблюдалось существенное снижение воздействия атазанавира. Абсорбция атазанавира зависит от pH. Хотя одновременный прием с рабепразолом не изучался, схожие результаты ожидаются также для других ингибиторов протонного насоса. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонного насоса, включая рабепразол.

Антацидные средства

В клинических исследованиях антацидные вещества применялись совместно с рабепразолом натрия. Клинически значимые взаимодействия рабепразола натрия с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдались.

Прием пищи

В клиническом исследовании в ходе приема рабепразола натрия с обеденной жирными пищей клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Прием рабепразола натрия одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются.

Циклоспорин

Эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм

циклоспорина с IC_{50} 62 мкмоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 20 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций.

Метотрексат

Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа можно предположить, что одновременный прием ИПП и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ИПП не проводилось.

Особые указания

Ответ пациента на терапию рабепразолом натрия не исключает наличие злокачественных новообразований в желудке.

Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия.

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов препарата Париет® от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Париет® пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. AUC рабепразола натрия у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Париет® не требуется.

Гипомагниемия

При лечении ингибиторами протонной помпы на протяжении по крайней мере 3 месяцев в редких случаях были отмечены случаи симптоматической или асимптоматической гипомагниемии. В большинстве случаев эти сообщения поступали через год после проведения терапии. Серьезными побочными явлениями были тетания, аритмия и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающей замещение магния и отмены терапии ингибиторов протонной помпы. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ингибиторы протонной помпы с препаратами, такими как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например диуретики), медицинские работники должны контролировать концентрацию магния до начала лечения ингибиторами протонной помпы и в период лечения. Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Париет® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы H_2 -рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Переломы костей

Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск переломов был увеличен у пациентов, получавших высокие дозы ИПП длительно (год и более).

Одновременное применение рабепразола с метотрексатом

Согласно литературным данным, одновременный прием ИПП с метотрексатом (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата, может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridium difficile

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Clostridium difficile*.

Влияние на вождение автомобиля и работу с техникой

Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг. По 7 или 14 таблеток в блистер из 2-х слоев алюминия. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

Производитель

Бушу Фармасьютикалз Лтд. Мисато фэктори, 950, Хироки, Охадза, Мисато-мати, Кодама-гун, Саитама-кэн, Япония.

Упаковка, выпускающий контроль качества

СИЛАГ АГ, Швейцария, Шаффхаузен, CH-8200, Хохштрассе, 201.

