

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Парие<sup>®</sup> (Pariet<sup>®</sup>)

МИНЗДРАВ РОССИИ

№ 011880/01 - 210114  
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер – П N011880/01

Торговое название: Парие<sup>®</sup>

Международное непатентованное название: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

### Состав

Активное вещество: рабепразол натрий, 10 мг, что в пересчете соответствует 9,42 мг рабепразола, соответственно.

*Вспомогательные вещества (для дозировки 10 мг):* маннит (маннитол) - 26,0 мг, магния оксид - 44,7 мг, гидроксипропилцеллюлоза слабозамещенная (гипролоза) - 13 мг, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) - 4,0 мг, магния стеарат - 1,0 мг, этилцеллюлоза - 0,7 мг, гипромеллозы фталат - 8,5 мг, диацетилированный моноглицерид - 0,85 мг, тальк - 0,80 мг, титана диоксид (E171) - 0,43 мг, железа оксид красный (E172) - 0,02 мг, карнаубский воск - 0,0015 мг, чернила пищевые серые F6 (белый шеллак, железа оксид черный, этанол дегидратированный, 1-Бутанол).

### Описание

Розовые двояковыпуклые таблетки округлой формы, покрытые оболочкой, на одной стороне маркировка черными чернилами "E241". Цвет таблетки на поперечном срезе от белого до почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** средство понижающее секрецию желез желудка – протонного насоса 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 протонный насос, таким образом, рабепразол натрия является ингибитором протонного насоса 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 гастрина в плазме***

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразола натрия ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию кислоты. Концентрация гастрина 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) продолжительностью 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, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

## **Фармакокинетика**

### ***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  $^{14}C$ -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 тиоэфир (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  $<5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 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%.

#### **Показание к применению**

Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в т.ч. симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, кислая отрыжка).

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет.

#### **С осторожностью**

- 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**

Внутрь, в дозе 10 мг один раз в сутки.

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 таблеток Париет® способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения.

При отсутствии эффекта в течение первых трех дней лечения необходим осмотр специалиста. Максимальный курс лечения без консультации врача – 14 дней.

### **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.

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о следующих побочных эффектах: повышение уровня печеночных ферментов, редко – гепатит и желтуха. У пациентов с циррозом печени редко сообщалось о развитии печеночной энцефалопатии. Также в редких случаях отмечались тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомагнемия. Очень редко сообщалось о развитии интерстициального нефрита, гинекомастии, мультиформной эритемы, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона. Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола натрия не наблюдалось.

Согласно данным посмаркетингового наблюдения при приеме ИПП возможно увеличение 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 и иные формы взаимодействия**

#### *Система цитохрома 450*

Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН), 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 лекарственных 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 обедненной жирами 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 продлить время его выведения. 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.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Париет® не требуется. AUC рабепразола натрия у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

### *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 гипомагниемию (например диуретики), медицинские работники должны контролировать уровень 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 протонного насоса.

### *Переломы*

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). Под высокими дозами следует понимать дозы, превышающие рекомендованные в инструкции дозы.

#### **Одновременное применение рабепразола с метотрексатом**

Согласно литературным данным, одновременный прием ИПП с метотрексатом (прежде всего в высоких доз), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидрогсиметотрексана и продлить время его выведения, 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*.

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 более 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 а анамнезе, желтухи и т.д. (в т.ч. нарушение функции печени и почек).

Пациенты, длительное время страдающие от повторяющихся симптомов нарушения пищеварения или изжоги, должны регулярно наблюдаться у врача. Пациенты в возрасте более 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 H<sub>2</sub> рецепторов или ингибиторы протонного насоса.

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® без рецепта если им назначено эндоскопическое исследование.

Следует избегать приема препарата Париет® перед проведением мочевинового дыхательного теста.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени должны обратиться к врачу перед началом терапии препаратом Париет®, отпускаемым без рецепта, для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги).



### **Влияние на вождение автомобиля и работу с техникой**

Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Парие<sup>®</sup> 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 10 мг.

По 7 или 14 таблеток в блистер из 2-х слоев алюминия. По 1 блистеру 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**

Без рецепта.

### **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, первичная упаковка:**

Эсаи Ко., ЛТД, Япония, Токио 112-8088, Банкьо-ку, Коишикава 4-6-10.

### **Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:**

Силаг АГ, Швейцария, Шаффхаузен СН-8205, Хохштрассе 201.

Специалист по регистрации,  
ООО «Джонсон & Джонсон»



Синдицкая Е.А.