МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N011880/01-191218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Париет® (Pariet®)

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг

Силаг АГ, Швейцария

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 191218 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 (≥1/10) Частые (≥1/100, <1/10) Нечастые (≥1/1000, <1/100) Редкие (≥1/10000, <1/1000) Очень редкие (<1/10000), включая *единичные случаи.*	**Побочное действие** Исходя из опыта клинических исследований, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты, в целом слабо выраженные или умеренные, 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 (≥1/10) Частые (≥1/100, <1/10) Нечастые (≥1/1000, <1/100) Редкие (≥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»).	*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 постмаркетинговых наблюдений при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно увеличение риска возникновения переломов, подострой кожной красной волчанки и железистых полипов дна желудка (см. раздел

	«Особые указания»). Редкие сообщения о печеночной энцефалопатии были получены у пациентов с циррозом.
Взаимодействие с другими препаратами *Система цитохрома 450* Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (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 метаболизируется системой цитохрома Р450 - 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	**Взаимодействие с другими препаратами** *Система цитохрома 450* Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (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 Р450 - 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.	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	*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.	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	*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	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.	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 14 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.	*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. *Влияние на результаты лабораторных исследований* Применение ИПП приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Повышенный уровень CgA может привести к ошибочной интерпретации результатов лабораторных исследований на наличие нейроэндокринной опухоли. Во избежание этого влияния применение Париета® должно быть временно прекращено, по крайней мере за 14 дней до оценки уровня CgA; повторение теста следует рассмотреть в случае, если исходный уровень CgA является высоким.
Особые указания Ответ пациента на терапию рабепразолом натрия не исключает наличие злокачественных новообразований в желудке. Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки	**Особые указания** Ответ пациента на терапию рабепразолом натрия не исключает наличия 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	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 ингибиторами 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 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.	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 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*. 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.	***Clostridium difficile*** Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Clostridium difficile*. ***Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)*** Имеются сообщения о случаях ПККВ при терапии ИПП. Если поражения кожи появляются, особенно на участках кожи, подвергшихся воздействию прямых солнечных лучей, и сопровождаются артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, медицинский работник должен принять решение о прекращении терапии рабепразолом. Возникновение ПККВ при предыдущей терапии ИПП может увеличить риск возникновения ПККВ при приеме других ИПП. ***Железистые полипы дна желудка*** Длительное использование ИПП, включая рабепразол, по всей видимости, связано с повышенным риском возникновения железистых полипов дна желудка. Большинство железистых полипов дна желудка бессимптомны. Пациенты с крупными или изъязвленными полипами могут подвергаться риску желудочно-кишечных кровотечений или тонкокишечной непроходимости. Дозировка и продолжительность терапии ИПП для таких пациентов должны быть минимальными. Пациентам, принимающим препарат Париет® для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например,

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Париет® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы H_2-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® без рецепта если им назначено эндоскопическое исследование. Следует избегать приема препарата Париет® перед проведением мочевинного 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).	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 желудка, случаи язвы желудка или операций на желудке в 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_2-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® без рецепта, если им назначено эндоскопическое исследование. Следует избегать приема препарата Париет® перед проведением мочевинного 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).

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон» Федорова А.В.