

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Рабиет®

Регистрационный номер

Торговое название препарата

Рабиет®

МНН

рабепразол

Лекарственная форма

капсулы кишечнорастворимые

Состав:

Состав

1 капсула кишечнорастворимая содержит:

рабепразол, субстанция-пеллеты 8,5 % - 236 мг

действующее вещество: рабепразол натрия - 20 мг;

вспомогательные вещества: сахарные сферы (сахароза, повидон), натрия карбонат, тальк, титана диоксид, гипромеллоза;

вспомогательные вещества для оболочки пеллет: гипромеллозы фталат, цетиловый спирт;

капсула твердая желатиновая № 1: корпус капсулы и крышечка капсулы - титана диоксид, краситель синий патентованный, желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом и крышечкой голубого цвета.

Содержимое капсул – сферические пеллеты от почти белого до белого с кремоватым или желтоватым оттенка цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средство, понижающее секрецию желез желудка – протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Рабепразол натрия принадлежит 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 приема внутрь рабепразола в дозе 20 мг антисекреторный эффект развивается в течение 1 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 ($T_{1/2}$) (примерно 1 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 крови

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразола натрия ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Концентрация гастрина в плазме крови была повышена 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 энтерохромаффинно-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 энтерохромаффинно-подобных клеток, степени выраженности гастрита, частоте атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не 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, сердечнососудистой 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, концентрацию паратиреоидного гормона в крови, а также концентрацию кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетика

Всасывание

Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника, и его максимальные концентрации в плазме крови достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы 20 мг. Изменение максимальных концентраций в плазме крови (C_{max}) 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 крови 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 связывание рабепразола с белками плазмы крови составляет около 97 %.

Метаболизм

У здоровых людей. После приема однократной пероральной дозы 20 мг ^{14}C -меченного рабепразола натрия неизменного 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 м²), 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 грудного вскармливания;
- возраст до 12 лет;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- детский возраст;
- тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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 препарат в небольших количествах проникает через плацентарный барьер. Препарат Рабиет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у женщин в период грудного вскармливания не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому препарат Рабиет® нельзя применять женщинам в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Капсулы нельзя разжевывать или измельчать. Капсулы 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 или рефлюкс-эзофагита 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 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 печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести концентрация рабепразола в крови обычно выше, чем у здоровых пациентов.

При назначении препарата Рабиет® пациентам с тяжелой степенью тяжести 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 рабепразол обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер.

При приеме рабепразола в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные эффекты: 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 активности «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, гипомагниемия. 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 постмаркетингового 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 рабепразола неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы крови, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 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-гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и C_{max} увеличились на 42 % и 46 % соответственно для комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Данное увеличение показателей воздействия 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 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 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 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 лекарственных взаимодействий метотрексата с ИПП не проводилось.

Особые указания

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

Капсулы препарата рабепразол нельзя разжевывать или измельчать. Капсулы 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 рабепразола от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата рабепразол пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррективная доза препарата рабепразол 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, судороги. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающей замещение магния и отмену 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 Рабиет® другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H₂-гистаминовых 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). 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 высоких доз), может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата 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*.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов маловероятно, что рабепразол оказывает влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы кишечнорастворимые 20 мг.

По 5, 7, 10, 14, 15, 20 или 30 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболenskое», Российская Федерация

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, стр. №78;

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, влд. №39, стр.1

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регистрации

Г.У. Сетдекова