

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РАБЕЛОК
(RABELOС)

Склад:

діюча речовина: rabeprazole sodium;

1 флакон містить натрію рабепразолу 20 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), вода для ін'єкцій, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або жовтувато-білий ліофілізат.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори протонної помпи. Рабепразол.

Код АТХ А02В С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рабепразол натрію є інгібітором протонної помпи. Пригнічення активності ферменту Н⁺-К⁺- АТФ-ази в парієтальних клітинах шлунка призводить до блокування кінцевої стадії утворення соляної кислоти. Ця дія є дозозалежною і призводить до пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції соляної кислоти незалежно від подразника. Рабепразол зв'язується за допомогою ковалентного зв'язку з протонною помпою парієтальних клітин, що супроводжується необоротним зниженням секреції соляної кислоти. Кислота може виділятися тільки новоутвореними протонними помпами. Отже, кінетика рабепразолу у плазмі крові не має вирішального значення для антисекреторної дії: період біологічної активності рабепразолу значно перевищує період його напіввиведення з плазми. Більше клінічне значення має напівперіод функціонування протонної помпи (20-24 години), а не період напіввиведення рабепразолу.

Максимальний рівень зниження секреції можливий, коли рабепразол досягає парієтальної клітини в момент її активації. Цього можна досягти шляхом внутрішньовенного інфузійного введення рабепразолу. Завдяки цьому активізована під впливом циркадних ритмів (ацетилхолін) або після їжі (гістамін і гастрин) протонна помпа відразу ж зв'язується з молекулою рабепразолу і продукція соляної кислоти припиняється.

Активна речовина препарату рабепразол швидко накопичується в кислому середовищі парієтальних тканин шлунка, де перетворюється в активну форму завдяки приєднанню до неї сульфенамідної групи.

Після внутрішньовенного введення дія рабепразолу розвивається протягом 1 години і досягає максимуму через 2–4 години. Середній кліренс при введенні внутрішньовенно дози 20 мг становить 283 ± 98 мл/хв. Період напіввиведення дози 20 мг, введеної внутрішньовенно, становить $1,02 \pm 0,63$ години. Після відміни препарату секторна активність відновлюється через 2–3 дні.

Застосування препарату в дозі 20 мг на добу протягом 2 тижнів не впливає на функцію щитовидної залози, метаболізм вуглеводів, концентрацію в крові паратгормону, кортизолу, естрогену, тестостерону, пролактину, холецистокініну, секретину, глюкагону, ФСГ, ЛГ, СТГ, реніну, альдостерону.

Фармакокінетика.

Абсолютна біодоступність при внутрішньовенному введенні дози 20 мг становить близько 100 %, тобто всі молекули рабепразолу досягають парієтальних клітин. Біодоступність рабепразолу не змінюється при багаторазовому введенні. Зв'язування з білками плазми

становить 97 %. При багаторазовому введенні рабепразолу спостерігається лінійна фармакокінетика, тобто період напіввиведення, кліренс і об'єм розподілу рабепразолу є дозозалежними величинами. Метаболізується в печінці. Рабепразол натрію біотрансформується з утворенням основних метаболітів тіоефіру і вугільної кислоти. Інші метаболіти - сульфон, диметилтіоефір і кон'югат меркаптурової кислоти наявні в низьких концентраціях. Період напіввиведення з сироватки крові становить близько 1 години. Приблизно 90 % дози виводиться із сечею переважно у вигляді двох метаболітів-кон'югату меркаптопурової кислоти і карбонової кислоти. Невелика частина метаболітів виводиться з калом. У пацієнтів літнього віку виведення рабепразолу дещо сповільнюється. Кумуляції рабепразолу не відзначалося.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рабепразол у вигляді ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій призначений у випадках, коли застосування пероральної форми неможливе, а саме:

- загострення пептичної виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки з кровотечею та тяжкими ерозіями;
- короткочасне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з ерозіями та виразками;
- профілактика аспірації кислим вмістом шлунка;
- синдром Золлінгера – Еллісона.

Противопоказання.

Підвищена чутливість до рабепразолу, до інших бензimidазолів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Печінкова, ниркова або дихальна недостатність. Рабепразол протипоказаний вагітним, жінкам, які годують груддю, та дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Система CYP-450

Рабепразол натрію метаболізується системою печінкових ферментів CYP-450, а саме CYP2C19 та CYP3A4.

Рабепразол натрію не має фармакокінетичних чи клінічно значущих взаємодій з варфарином, фенітоїном, теофіліном чи діазепамом, кожен з яких метаболізується CYP-450.

Взаємодії, що викликані пригніченням секреції шлункової кислоти

Натрію рабепразол викликає сильне та тривале зниження продукування шлункової кислоти. Таким чином, рабепразол може взаємодіяти з препаратами, абсорбція яких залежить від показника рН шлункового вмісту. Одночасне застосування рабепразолу натрію та кетоконазолу або ітраконазолу може призвести до зниження концентрації останніх у плазмі, а застосування з дигоксином може призвести до підвищення концентрації останнього. Тому пацієнтам, які застосовують зазначені препарати разом з рабепразолом, слід перебувати під наглядом для визначення необхідності коригування дози.

Антациди

Не спостерігалось взаємодії рабепразолу з антацидами, такими як алюмінію чи магнію гідроксид.

Атазанавір

Одночасне застосування атазанавіру 300 мг/ ритонавіру 100 мг з омепразолом (40 мг один раз на добу) або атазанавіру 400 мг з ланзопразолом (60 мг один раз на добу) призводить до значного зниження експозиції атазанавіру. Абсорбція атазанавіру залежить від рН. Очікуються схожі результати від застосування інших інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи, включаючи рабепразол, протипоказано застосовувати у комбінації з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування», «Противопоказання»).

Метотрексат

Повідомлення про побічні реакції, опубліковані дані популяційних фармакокінетичних досліджень та ретроспективні аналізи припускають, що одночасне застосування метотрексату та інгібіторів протонної помпи (переважно високих доз) може призвести до збільшення рівнів метотрексату та/або його метаболіту гідроксиметотрексату у сироватці крові. Хоча жодних формальних досліджень не проводили.

Клопідогрель

Одночасне застосування клопідогрелю та рабепразолу здоровим добровольцям не мало клінічно важливого впливу на концентрації активного метаболіту клопідогрелю. Корекція дози не потрібна.

Їжа

Вживання їжі з низьким вмістом жирів не впливає на абсорбцію рабепразолу натрію. Прийом рабепразолу натрію з жирною їжею може затримати абсорбцію на 4 години і більше, проте максимальна концентрація та рівень абсорбції залишаються незмінними.

Циклоспорин

In vitro рабепразол натрію інгібує метаболізм циклоспорину. Цей рівень інгібування аналогічний рівню інгібування омепразолом.

Лікарські засоби, які протипоказані для одночасного застосування з рабепразолом

Лікарський засіб	Симптоми	Механізм та фактори ризику
Атазанавіру сульфат	Терапевтична дія атазанавіру може зменшитися	Завдяки своїй антисекреторній дії рабепразол підвищує рН шлунка, зменшує розчинність атазанавіру сульфату і тим самим знижує його концентрацію в плазмі крові.

Лікарські засоби, які слід призначати з обережністю

Лікарський засіб	Симптоми	Механізм та фактори ризику
Дигоксин Метилдигоксин	Рівень концентрації дигоксину та метилдигоксину в крові може збільшитися	Завдяки своїй антисекреторній дії рабепразол може збільшувати рН шлунка, що призводить до прискореної абсорбції дигоксину та метилдигоксину
Ітраконазол Гефітиніб	Рівень концентрації ітраконазолу та гефітинібу в крові може зменшитися.	Завдяки своїй антисекреторній дії рабепразол здатний збільшувати рН шлунка, що призводить до інгібування абсорбції ітраконазолу та гефітинібу.
Антациди, що містять алюмінію гідроксид / магнію гідроксид	Концентрація рабепразолу може знижуватися при одночасному застосуванні з антацидами.	

Особливості застосування.

Слід дотримуватися обережності, призначаючи рабепразол пацієнтам з гіперчутливістю до ліків. Існує ризик перехресної гіперчутливості з іншими інгібіторами протонної помпи (ППІ) або заміщеними бензimidазолами.

При застосуванні препарату пацієнтам літнього віку слід пам'ятати, що рабепразол метаболізується виключно у печінці. Оскільки з віком фізіологічна функція печінки може послаблюватись, то у пацієнтів літнього віку можуть виникнути побічні реакції. Тому за пацієнтами літнього віку слід наглядати і дотримуватись рекомендацій щодо дозування та тривалості лікування.

Перед початком лікування препаратом Рабелок необхідно виключити злоякісні новоутворення шлунка та стравоходу, оскільки прийом препарату може маскувати симптоми і відтермінувати виявлення пухлини.

Пацієнтів, які проходять тривалий курс лікування рабепразолом (особливо тих, хто лікується більше 1 року) слід регулярно обстежувати.

Існує ризик перехресної гіперчутливості з іншими інгібіторами протонної помпи або заміщеними бензimidазолами.

Повідомлялося про патологічні зміни крові (тромбоцитопенія та нейтропенія) при застосуванні рабепразолу. У більшості випадків іншої етіології не знаходили; випадки були неускладнені та зникали після припинення застосування рабепразолу.

Під час лікування рабепразолом рекомендується періодично проводити гематологічні та біохімічні тестування.

При застосуванні інгібіторів протонної помпи протягом трьох місяців та більше у пацієнтів може виникнути гіпомагніємія (симптоматична та асимптоматична), а також проявляються такі симптоми, як аритмія, судоми, тетанія. У більшості пацієнтів лікування гіпомагніємії вимагало припинення прийому препаратів інгібіторів протонної помпи та призначення замісної коригувальної терапії препаратами магнію. У пацієнтів, які імовірно будуть тривало приймати ліки (наприклад дигоксин) або препарати, які можуть призвести до гіпомагніємії (наприклад діуретики), потрібно контролювати рівень магнію у крові до початку та під час лікування.

Спостерігалися випадки відхилення від норми печінкових ферментів. У більшості випадків іншої етіології не знаходили; відхилення були неускладнені та зникали після припинення застосування рабепразолу.

У пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функцій печінки не спостерігалось значної різниці у частоті побічних ефектів при прийомі рабепразолу порівняно з контрольною групою відповідної статі та віку. Дослідження щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не проводились, тому слід з обережністю застосовувати рабепразол пацієнтами з тяжкою печінковою недостатністю. Дозу при печінковій недостатності необхідно знизити.

Через недостатню кількість клінічних даних відносно внутрішньовенного застосування рабепразолу хворим з істотним порушенням функцій печінки рабепразол таким хворим застосовують у разі крайньої необхідності у половинній дозі (10 мг) під наглядом лікаря.

Відсутні клінічні дані щодо застосування рабепразолу пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій нирок, тому не рекомендується призначати Рабелок пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Функція щитовидної залози

Рекомендується слідкувати за функцією щитовидної залози під час лікування рабепразолом.

Особливості проведення дихальних тестів

Результати С-уреазних дихальних тестів можуть бути псевдонегативними під час прийому інгібіторів протонної помпи, таких як рабепразол, і антибіотиків, таких як амоксицилін, кларитроміцин та метронідазол. Тому для визначення наявності *Helicobacter pylori* дихальні тести слід проводити не раніше ніж через 4 тижні після закінчення лікування такими препаратами.

Лікування неерозивної рефлюксної хвороби показане пацієнтам, які мають повторювані симптоми, зокрема печію та кислотний рефлюкс (близько 2 разів на тиждень). Застосування рабепразолу може приховувати симптоми злоякісної пухлини (наприклад раку шлунка або кишечника) та інші захворювання травного тракту. Тому слід виключити наявність цих захворювань перед призначенням рабепразолу.

За умови призначення рабепразолу пацієнту з рефлюксною хворобою без ерозій лікарю слід засвідчити ефективність лікування після 2 тижнів застосування препарату. Якщо симптоми не зникли, є імовірність, що рефлюксна хвороба не є причиною їх виникнення. У такому випадку лікар повинен застосувати інший метод лікування.

Якщо рабепразол призначати з метою ерадикації *Helicobacter pylori*, важливо звернути увагу на протипоказання, особливості застосування, клінічно значущі побічні реакції та інші застереження, наведені в інструкції для медичного застосування інших лікарських засобів, які застосовують з метою ерадикації.

Згідно з даними наукової літератури, одночасне застосування інгібіторів протонної помпи та метотрексату (переважно у високих дозах) може підвищити рівень метотрексату та/або його метаболітів у сироватці крові, що може спричинити токсичність. У разі необхідності застосування високих доз метотрексату слід розглянути питання про припинення лікування інгібіторами протонної помпи.

При застосуванні препарату є ризик переломів. За результатами деяких обсерваційних досліджень, інгібітори протонної помпи підвищують ризик переломів стегна, зап'ястка та хребців, пов'язаних з остеопорозом. Ризик переломів зростає у пацієнтів, які тривало (більше 1 року) отримували високі дози ІПП.

Обережно слід застосовувати препарат пацієнтам з дихальною недостатністю.

Одночасне застосування атазанавіру та рабепразолу протипоказане (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікування інгібіторами протонної помпи, включаючи рабепразол, підвищує ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими збудниками, як *Salmonella*, *Campylobacter* та *Clostridium difficile*.

Порушення функції нирок

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ГТІН) спостерігався у пацієнтів, які приймали рабепразол, і може виникнути в будь-який момент терапії рабепразолом (див. розділ «Побічні реакції»). Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит може прогресувати до ниркової недостатності.

У разі підозри на ГТІН слід припинити застосування рабепразолу та негайно розпочати відповідне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних щодо безпеки застосування рабепразолу у період вагітності.

Застосування рабепразолу у період вагітності протипоказано.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає рабепразол натрію у грудне молоко. Відповідні дослідження не проводили.

Рабепразол не слід призначати жінкам у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

На період лікування рекомендовано утримуватися від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами, оскільки можливі головний біль, сонливість або запаморочення, порушення зору.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенне призначення рабепразолу рекомендовано лише у тих випадках, коли пероральне застосування неможливе. Як тільки стає можливим призначення пероральної форми рабепразолу, внутрішньовенне призначення слід відмінити.

Рекомендована доза – 20 мг рабепразолу 1 раз на добу.

Приготований розчин слід вводити тільки внутрішньовенно.

Для введення у вигляді ін'єкції вміст ампули розчиняють у 5 мл стерильної води для ін'єкцій та вводять повільно протягом 5–15 хв.

Для введення у вигляді інфузії вміст ампули спочатку розчиняють у 5 мл стерильної води для ін'єкцій, а потім додають до інфузійного розчину (0,9 % розчин натрію хлориду) об'ємом 100 мл і вводять протягом 15–30 хв.

Перед введенням необхідно візуально оцінити повноту розчинення та виключити зміну кольору, наявність осаду та зміну прозорості розчину. Розчин потрібно використати не пізніше ніж через 4 години після приготування. Невикористаний розчин слід знищити.

Порушення функції нирок та печінки. Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки не потребують коригування дози препарату. Щодо застосування препарату для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки див. розділ «Особливості застосування».

Діти.

Рабепразол не рекомендується призначати дітям, оскільки на сьогодні немає достатнього досвіду його застосування пацієнтам цієї вікової групи.

Передозування.

Немає відомостей щодо передозування препаратом. Можливе посилення симптомів побічної дії. Максимальна доза не повинна перевищувати 120 мг одноразово або 160 мг на добу.

Лікування: при випадковому прийомі препарату у високих дозах проводять симптоматичну та підтримуючу терапію. Специфічного антидоту немає. Рабепразол натрію добре зв'язується з білками сироватки крові, тому погано виводиться при діалізі.

Побічні реакції.

Побічні ефекти рабепразолу здебільшого незначні, помірні і швидко минають.

Інфекції та інвазії: інфекції, інтерстиціальна пневмонія.

Кров та лімфатична система: анемія, еритроцитопенія, панцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, еозинофілія, лімфопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз та гемолітична анемія.

З боку імунної системи: висипання та сухість у роті, реакції гіперчутливості, включаючи шок, анафілактоїдні реакції, кропив'янку, набряк обличчя, артеріальну гіпотензію та диспноє; гострі системні алергічні реакції, що зазвичай зникають після припинення лікування.

З боку метаболізму: анорексія, гіпомагніємія, гіпонатріємія.

Психічні розлади: безсоння, сонливість, збудження, знервованість, депресія, сплутаність свідомості, делірій, кома.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість у кінцівках, оніміння кінцівок, гіпестезія, астенія, зниження сили стискання, порушення мови, дезорієнтація,

З боку органів зору: розлади зору, збільшення внутрішньоочного тиску.

Судинні розлади: периферичні набряки, гіпертензія, пальпітація.

З боку дихальної системи: кашель, фарингіт, риніт, бронхіт, синусит, глосит, ангіоневротичний набряк, бронхіальний спазм.

З боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль, запор, метеоризм, диспепсія, висип та сухість у роті, відрижка, гастрит, стоматит, порушення смаку, відчуття переповнення та важкості у шлунку, кандидоз, ентерит, езофагіт, хейліт, печія, метеоризм, геморой.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатит, фульмінантна форма гепатиту, порушення функції печінки, жовтяниця, печінкова енцефалопатія (у поодиноких випадках печінкова енцефалопатія спостерігалась у пацієнтів із цирозом печінки).

З боку шкіри та підшкірних тканин: висип, мультиформна еритема, еритема, бульозні реакції та гострі системні алергічні реакції, свербіж, пітливість, токсичний епідермальний некроз (ТЕН), синдром Стівенса – Джонсона.

З боку кістково-м'язової системи: неспецифічний біль/ біль у спині, міальгія, судоми ніг, артралгія, рабдоміоліз, перелом шийки стегна, зап'ястка або хребта.

З боку нирок та сечовивідної системи: гостра ниркова недостатність, інфекції сечовивідних шляхів, інтерстиціальний нефрит, рідко - тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності).

З боку репродуктивної системи: гінекомастія, посилення ерекції.

Загальні розлади та місцеві реакції: астенія/слабкість, грипоподібний синдром, нездужання, біль у грудях, спині, гарячка, озноб, жар, спрага, алопеція, посилення потовиділення, зміни у місці введення.

Результати досліджень: збільшення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази), лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну, збільшення маси тіла, протеїнурія, збільшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, азоту сечовини, підвищення рівня тироксинзв'язуючого глобуліну, креатинфосфокинази, сечової кислоти, підвищення рівня глюкози в сечі, гіперамоніємія.

Побічні реакції, які мають клінічне значення:

- Шок та анафілактичні реакції.
- Панцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз та гемолітична анемія.
- Фульмінантна форма гепатиту, порушення функції печінки, жовтяниця.
- Інтерстиціальна пневмонія.
- Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема.
- Гостра ниркова недостатність, інтерстиційний нефрит.
- Гіпонатріємія.
- Рабдоміоліз.

Побічні реакції, які мають клінічне значення та властиві інгібіторам протонної помпи:

- Порушення зору.
- Ангіоневротичний набряк, бронхіальний спазм.
- Сплутаність свідомості.

При появі вищезазначених побічних реакцій рекомендується припинити застосування рабепразолу.

Слід бути обережним, призначаючи лікування рабепразолом пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Готовий розчин можна зберігати протягом 4 годин при кімнатній температурі (до 25 °С) та протягом 24 годин в холодильнику.

Несумісність.

Рабепразол можна розводити тільки у стерильній воді для ін'єкцій або у фізіологічному розчині (0,9 % розчин натрію хлориду). Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Каділа Фармасьютикалз Лімітед/ Cadila Pharmaceuticals Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ділянка № 1389, Трасад Роуд, Дхолка, Ахмедабад, Індія/ Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka, Dist: Ahmedabad, India.