

# РАБЕМАКС

## Инструкция

### по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Рабемакс.

**Международное непатентованное название:** Рабепразол.

**АТХ:** A02BC04.

**Фармако-терапевтическая группа:** Средство, понижающее секрецию желез желудка — протонного насоса ингибитор.

**Состав:** Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая оболочкой содержит:

рабепразол натрия – 20 мг.

**Лекарственная форма:** Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой.

**Фармакологическое действие:**

*Фармакодинамика:*

Рабепразол относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФ-азы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижая базальную и стимулированную секрецию, независимо от природы раздражителя.

Антисекреторное действие после перорального приема 20 мг рабепразола, наступает в течение 1 ч и достигает максимума через 2–4 ч; угнетение базальной и стимулированной пищей секреции кислоты через 23 ч после приема первой дозы составляет 62 и 82% соответственно и продолжается до 48 ч. При прекращении приема секреторная активность восстанавливается в течение 1–2 дней.

В течение первых 2–8 недель терапии рабепразолом концентрация гастрина в плазме крови увеличивается (что является отражением ингибирующего влияния на секрецию соляной кислоты) и возвращается к исходным уровням через 1–2 недели после его отмены.

Рабепразол не обладает антихолинергическими свойствами, не влияет на ЦНС, ССС и дыхательную систему.

На фоне приема рабепразола устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинноподобных клеток, степени выраженности гастрита, частоте атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не обнаружены.

*Фармакокинетика:*

**Абсорбция:** Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника, и его  $C_{max}$  в плазме достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы в 20 мг. Изменение  $C_{max}$  в плазме и значений АUC рабепразола носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность после перорального приема 20 мг (по сравнению с в/в введением) составляет около 52%. Кроме того, биодоступность не изменяется при многократном приеме рабепразола. У здоровых добровольцев  $T_{1/2}$  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 АUC увеличена вдвое по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о снижении метаболизма первого прохождения, а  $T_{1/2}$  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 ч 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 <sup>14</sup>С-меченного рабепразола неизмененного препарата в моче найдено не было. Около 90% рабепразола выводится с мочой, главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (М5) и карбоновой кислоты (М6), а также в форме двух неизвестных метаболитов, выявленных в ходе токсикологического анализа. Оставшаяся часть принятого рабепразола выводится с калом. Суммарное выведение составляет 99,8%. Эти данные свидетельствуют о небольшом выведении метаболитов рабепразола с желчью. Основным метаболитом является тиоэфир (М1). Единственным активным метаболитом является десметил (М3), 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 ( $Cl$  креатинина <5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), выведение рабепразола схоже с таковым у здоровых добровольцев. АUC и  $C_{max}$  у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем  $T_{1/2}$  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 печени:** Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день, хотя АUC удвоена и  $C_{max}$  увеличена на 50% по сравнению с этими показателями у здоровых добровольцев соответствующего пола.

**Пожилые пациенты:** У пожилых пациентов элиминация рабепразола несколько замедлена. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг/сутки у пожилых пациентов АUC 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/сутки АUC увеличивается в 1,9 раза, а  $T_{1/2}$  — 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 у взрослых и детей с 12 лет 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 вспомогательным компонентам препарата;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная недостаточность;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дети до 18 лет, за исключением ГЭРБ (дети до 12 лет).

*С осторожностью:* тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность.

#### **Применение при беременности и кормлении грудью**

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. **Рабемакс** противопоказан при беременности.

Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком.

Соответствующие исследования по применению препарата в период грудного вскармливания не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому его нельзя применять женщинам в период грудного вскармливания.

#### **Побочные действия**

В ходе клинических исследований отмечались следующие нежелательные реакции при приеме рабепразола: головная боль, головокружение, астения, боль в животе, диарея, метеоризм, сухость во рту, сыпь.

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

*Со стороны иммунной системы:* редко — острые системные аллергические реакции (включая отек лица, гипотонию, одышку).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко — тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения.

*Со стороны обмена веществ и питания:* редко — анорексия; частота неизвестна — гипонатриемия, гипомagneмия.

*Со стороны нервной системы:* часто — бессонница, головная боль, головокружение; нечасто — сонливость, нервозность; редко — депрессия; частота неизвестна — спутанность сознания.

*Со стороны органа зрения:* редко — нарушение зрения.

*Со стороны сосудов:* частота неизвестна — периферический отек.

*Со стороны дыхательной системы:* часто — кашель, фарингит, ринит; нечасто — синусит, бронхит.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто — боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, запор; нечасто — диспепсия, отрыжка, сухость во рту; редко — стоматит, гастрит, нарушение вкуса.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* редко — гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто — инфекция мочевыводящих путей; редко — интерстициальный нефрит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* редко — буллезные высыпания, крапивница; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

#### **Взаимодействие**

Замедляет выведение некоторых ЛС, метаболизирующихся в печени путем микросомального окисления (диазепам, фенитоин, непрямые антикоагулянты).

Совместное применение рабепразола с кетоконазолом или итраконазолом может привести к значительному снижению концентрации противогрибковых препаратов в плазме крови.

Не рекомендуется совместное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с атазанавиром, т.к. значительно снижаются эффекты атазанавира.

Рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина.

При одновременном приеме ИПП и метотрексата можно предположить повышение концентрации последнего и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличение  $T_{1/2}$ .

При одновременном применении рабепразола, амоксициллина и кларитромицина показатели AUC и  $C_{max}$  для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и  $C_{max}$  рабепразола увеличивались на 11 и 34% соответственно, а AUC и  $C_{max}$  14-гидроксикларитромицина (активный метаболит кларитромицина) увеличивались на 42 и 46% соответственно. Данное увеличение показателей не было признано клинически значимым.

Одновременное применение рабепразола и суспензий антацидов, содержащих алюминия и/или магния гидроксид, не приводит к клинически значимому взаимодействию.

#### **Способ применения и дозы**

**Внутри.** Таблетки препарата **Рабемакс** следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола.

**При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза** рекомендуется принимать внутрь по 10 или 20 мг 1 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 1 раз в день. В некоторых случаях лечебный эффект наступает при приеме 10 мг 1 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 ГЭРБ или рефлюкс-эзофагита** рекомендуется принимать внутрь по 10 или 20 мг 1 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 ГЭРБ** рекомендуется принимать внутрь по 10 или 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента.

**При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без эзофагита** рекомендуется принимать внутрь по 10 или 20 мг 1 раз в день.

Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь в дозе 10 мг 1 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 2 раза в день. Для некоторых пациентов дробное дозирование препарата является предпочтительным. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости. У некоторых пациентов 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:** Коррекция 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 добровольцев. При назначении препарата **Рабемакс** пациентам с тяжелой степенью тяжести печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

**Пожилые пациенты:** Коррекция дозы не требуется.

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

### **Передозировка**

**Симптомы:** данные о намеренной или случайной передозировке минимальны.

**Лечение:** Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специфический антидот для рабепразола неизвестен.

### **Особые указания**

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

Таблетки препарата **Рабемакс** следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола.

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов препарата **Рабемакс** от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата **Рабемакс** пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

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

**Гипомагниемия:** При лечении ИПП 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 отмену терапии ИПП. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ИПП с препаратами, такими как дигоксин или способными вызвать гипомагниемии (например диуретики), необходим контроль содержания магния до начала лечения ИПП и в период лечения.

**Переломы:** Терапия 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  $T_{1/2}$ , что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата, может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

*Инфекции, вызванные Salmonella, Campylobacter и Clostridium difficile:* Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, вызванные *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

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

**Форма выпуска:**

*Таблетки кишечнорастворимые, 20 мг.* По 10 помещают в контурную ячейковую упаковку.

**Условия хранения:**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

**Срок годности:**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек:**

По рецепту.

**Произведено для:**

**MAXX-PHARM LTD.**

**Лондон, Великобритания**

