

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РАЗОЛ
(RAZOL)

Склад:

діюча речовина: rabeprazole;

1 таблетка містить рабепразолу натрію 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), магнію оксид легкий, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, тальк, покриття «Інстакоат» (гіпромелози фталат, діетилфталат, титану діоксид (Е 171), оксид заліза червоний (Е 172)), барвник оксид заліза червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, кишковорозчинні.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори протонної помпи. Рабепразол. Код АТС А02В С04.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки.
- Активна доброякісна виразка шлунка.
- Симптоматичне лікування ерозивної або виразкової гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.
- Довготривале лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.
- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби від помірного до дуже важкого ступеня.
- Синдром Золлінгера-Еллісона.
- У комбінації з антибактеріальними терапевтичними схемами для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до рабепразолу натрію, заміщених бензimidазолів чи до будь-якого іншого компонента препарату.

Період вагітності і годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі/пацієнти літнього віку:

Активна виразка дванадцятипалої кишки і активна доброякісна виразка шлунка. рекомендована доза при цих захворюваннях становить 20 мг один раз на добу, вранці.

Більшість пацієнтів з активною виразкою дванадцятипалої кишки одужують протягом 4 тижнів. Однак деякі пацієнти для одужання можуть потребувати ще 4 тижні лікування. Більшість пацієнтів з активною доброякісною виразкою шлунка одужують протягом 6 тижнів. Однак і в цьому випадку деякі пацієнти для одужання можуть потребувати ще 6 тижнів лікування.

Ерозивна чи виразкова гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ): рекомендована доза становить 20 мг один раз на добу протягом 4-8 тижнів.

Довготривале лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (підтримуюче лікування ГЕРХ): підтримуюча доза Разолу при довготривалому лікуванні становить 10-20 мг один раз на добу (доза залежить від клінічної відповіді).

Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби від помірного до дуже важкого ступеня (симптоматичне лікування ГЕРХ): 10 мг один раз на добу для пацієнтів без езофагіту. Якщо протягом 4 тижнів не було досягнуто контролю симптомів, пацієнта слід обстежити.

Синдром Золлінгера-Еллісона: початкова доза препарату становить 60 мг на добу. За необхідності дозу підвищують до 100 мг на добу при одноразовому прийомі або по 60 мг

2 рази на добу. Тривалість курсу лікування та режим дозування визначають індивідуально.

Ерадикація H. pylori: пацієнти, інфіковані *H. pylori*, повинні отримувати відповідну терапію для ерадикації *H. pylori*. Рекомендується призначення комбінації протягом 7 днів: Рязол по 20 мг двічі на добу + кларитроміцин по 500 мг двічі на добу і амоксицилін по 1 г двічі на добу.

За показаннями, що потребують прийому Рязолу лише один раз на добу, препарат слід приймати вранці натщесерце. Хоча час прийому чи прийом їжі не впливають на активність рабепразолу натрію, це сприяє підтримці режиму лікування.

Пацієнтів слід попередити про необхідність ковтати таблетки цілими, не розжовуючи і не ламаючи їх.

Порушення функції нирок та печінки.

Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки не потребують коригування дози Рязолу. Застосування Рязолу при лікуванні пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки детальніше розглянуто у розділі "Особливості застосування".

Побічні реакції.

Найчастіші негативні прояви - головний біль, діарея та нудота. Побічні реакції, які спостерігались частіше, наведені нижче за системами органів та частотою.

Частота визначається як: поширена ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширена ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($> 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідко поширені ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії:

Поширені – інфекції.

Кров та лімфатична система:

Рідко поширені – нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз.

З боку імунної системи:

Рідко поширені – реакції гіперчутливості (включаючи набряк обличчя, артеріальну гіпотензію та диспное; еритема, бульозні реакції та гострі системні алергічні реакції, що зазвичай зникають після припинення лікування).

З боку метаболізму:

Рідко поширені – анорексія.

Невідомо – гіпонатріємія.

Психічні розлади:

Поширені – безсоння.

Непоширені – знервованість.

Рідко поширені – депресія.

Невідомо – сплутаність свідомості.

З боку нервової системи:

Поширені – головний біль, запаморочення.

Непоширені – сонливість.

З боку органа зору:

Рідко поширені – розлади зору.

Судинні розлади:

Невідомо – периферійний набряк.

З боку дихальної системи:

Поширені – кашель, фарингіт, риніт.

Непоширені – бронхіт, синусит.

З боку травного тракту:

Поширені – діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль, запор, метеоризм.

Непоширені – диспепсія, сухість у роті, відрижка.

Рідко поширені – гастрит, стоматит, порушення відчуття смаку.

Розлади печінки і жовчовивідних шляхів:

Рідко поширені – гепатит, жовтяниця, печінкова енцефалопатія (у поодиноких випадках печінкова енцефалопатія спостерігалась у пацієнтів з цирозом).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

Непоширені – висип, еритема (бульозні реакції та гострі системні алергічні реакції, що зазвичай зникають після припинення лікування).

Рідко поширені – свербіж, підвищена пітливість, бульозні реакції.

Дуже рідко поширені – мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроз (ТЕН), синдром Стівенса-Джонсона.

З боку кістково-м'язової системи:

Поширені – неспецифічний біль/біль у спині.

Непоширені – міалгія, судоми ніг, артралгія.

З боку нирок та сечовидільної системи:

Непоширені – інфекції сечовивідних шляхів.

Рідко поширені – інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи:

Невідомо – гінекомастія.

Загальні розлади:

Поширені – астенія, грипоподібний синдром.

Непоширені – біль у грудях, озноб, жар.

Дослідження:

Непоширені – збільшення рівня печінкових ферментів.

Рідко поширені – збільшення маси тіла

При появі перерахованих побічних дій рекомендується припинити застосування рабепразолу.

Передозування.

Досвід навмисного чи випадкового передозування обмежений. Максимальна доза не перевищувала 60 мг двічі на добу чи 160 мг один раз на добу. Ефекти взагалі були мінімальними, відповідали відомому профілю побічних явищ і були оборотні без додаткового медичного втручання. Специфічний антидот невідомий. Рабепразол натрію зв'язується з білками плазми і тому не виводиться під час діалізу. Як і при будь-якому передозуванні, лікування симптоматичне, необхідні загальні підтримуючі заходи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних щодо безпеки застосування рабепразолу у вагітних жінок немає, тому Разол протипоказаний у період вагітності.

Не відомо, чи виділяється рабепразол натрію у материнське молоко. Дослідження у матерів, які годують груддю, не проводились. Тому рабепразол натрію не можна призначати жінкам, які годують груддю.

Діти.

Разол не рекомендується призначати дітям, оскільки немає досвіду застосування препарату у цій віковій категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Симптоматична відповідь на терапію рабепразолом натрію не усуває злоякісних пухлин шлунка чи дванадцятипалої кишки, тому перед початком лікування Разолом слід виключити можливість наявності цих пухлин.

Пацієнтів, які отримують довготривале лікування (особливо понад рік), необхідно регулярно обстежувати. Повідомлялось про патологічні зміни крові (тромбоцитопенію і нейтропенію), у більшості випадків вони були неускладненими і минали після відміни лікування рабепразолом.

У дослідженнях пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня не було виявлено доказів значних проблем, пов'язаних з безпечністю препарату порівняно з контрольною групою відповідного віку та статі. Оскільки клінічних даних щодо застосування Разолу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки немає, лікарю слід дотримуватися обережності при першому призначенні Разолу таким пацієнтам.

Не можна виключити ризик виникнення перехресної алергії до інших інгібіторів протонної помпи чи заміщених бензimidазолів; не рекомендоване одночасне застосування атазанавіру з рабепразолом.

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

Виходячи з фармакодинамічних властивостей і профілю побічних явищ, негативний вплив Разолу на керування автотранспортом чи управління механізмами є малоймовірним. Однак якщо внаслідок сонливості увага погіршується, пацієнтам рекомендується уникати керування автотранспортом і роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Рабепразол натрію забезпечує сильне і довготривале інгібування шлункової секреції кислоти. Він може взаємодіяти зі сполуками, абсорбція яких залежить від рН. Одночасне застосування рабепразолу натрію з кетоконазолом чи ітраконазолом може призвести до значного зниження плазматичних рівнів протигрибкових препаратів. Тому при одночасному призначенні Разолу з кетоконазолом чи ітраконазолом окремі пацієнти можуть потребувати спостереження і корекції дози.

У клінічних випробуваннях пацієнти одночасно з рабепразолом приймали за необхідності антациди; у спеціальному дослідженні не спостерігалося взаємодії препарату з антацидами у вигляді рідини.

При одночасному застосуванні атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг з омепразолом (40 мг 1 раз на добу) чи атазанавіру 400 мг з ланзопразолом (60 мг 1 раз на добу) у здорових добровольців відзначалось значне зниження експозиції атазанавіру. Всмоктування атазанавіру є рН залежним, тому інгібітори протонної помпи, включаючи рабепразол, не слід застосовувати одночасно з атазанавіром.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Рабепразол належить до класу антисекреторних сполук, заміщених бензimidазолів, що не мають антихолінергічних чи H_2 -гістамінантагоністичних властивостей, але пригнічують шлункову секрецію кислоти шляхом специфічного інгібування ензиму H^+/K^+ -АТФази (кислотного чи протонного насоса). Його ефект дозозалежний і призводить до інгібування як базальної, так і стимульованої кислотної секреції незалежно від її причини. Дослідження на тваринах виявили, що після прийому рабепразол натрію швидко зникає як із плазми, так і зі слизової оболонки шлунка. Як слабка основа, рабепразол швидко всмоктується після прийому всіх доз і концентрується у кислотному середовищі клітин шлунка. Шляхом протонування рабепразол перетворюється на активну сульфенамідну форму і далі реагує з цистеїнами протонного насоса.

Після прийому внутрішньо рабепразолу натрію у дозі 20 мг антисекреторна дія розпочинається протягом однієї години, а максимальний ефект спостерігається через 2-4 години. Інгібування базальної і стимульованої секреції кислоти через 23 години після прийому першої дози рабепразолу натрію становить 69% і 82% відповідно, а тривалість інгібування – до 48 годин. Інгібуюча дія рабепразолу натрію на секрецію кислоти незначно зростає при прийомі другої дози, досягаючи рівноважного значення через три дні. Після відміни лікування секреторна активність нормалізується протягом 2-3 днів.

У клінічних дослідженнях пацієнти приймали по 10 чи 20 мг рабепразолу натрію один раз на добу до 43 місяців. Рівень сироваткового гастрину зростає протягом перших 2-8 тижнів лікування відповідно до інгібуючої дії на секрецію кислоти і залишався стабільним протягом періоду подальшого лікування. Рівень гастрину повертався до початкового значення зазвичай протягом 1-2 тижнів після припинення лікування. Дослідження тканин шлунка у понад 500 пацієнтів, які отримували рабепразол натрію чи іншу терапію протягом близько 8 тижнів, не виявили змін клітин, тяжкості гастриту, частоти атрофічного гастриту, кишкової метаплазії чи розподілу *H. pylori*. У дослідженні понад 250 пацієнтів після 36 місяців терапії не було виявлено значущих змін показників.

Системні ефекти рабепразолу натрію з боку центральної нервової, серцево-судинної чи дихальної систем не відзначались. При прийомі внутрішньо у дозі 20 мг протягом 2 тижнів рабепразол натрію не виявив впливу на функцію щитовидної залози, метаболізм чи рівень паратиреоїдного гормону, кортизолу, естрогену, тестостерону, пролактину, холецистокініну, секретину, глюкагону, фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, реніну, альдостерону чи соматотрофного гормону.

Дослідження у здорових добровольців довели, що рабепразол натрію не виявляє клінічно значущої взаємодії з амоксициліном. Рабепразол не виявив негативного впливу на плазмові концентрації амоксициліну чи кларитроміцину при одночасному застосуванні для ерадикації інфекції *H. pylori* у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту.

Фармакокінетика. Разол – це рабепразол натрію у формі кишковорозчинних таблеток Така форма необхідна через нестійкість рабепразолу у кислому середовищі. Всмоктування рабепразолу розпочинається лише після того, як таблетка залишає шлунок. Всмоктування відбувається швидко, пікова концентрація рабепразолу в плазмі крові спостерігається приблизно через 3,5 години після прийому дози 20 мг. Пікова концентрація рабепразолу в плазмі (C_{max}) і площа під кривою «концентрація-час» (AUC) лінійні у межах доз від 10 до 40 мг. Абсолютна біодоступність оральної дози 20 мг (порівняно з внутрішньовенним введенням) становить близько 52 %, враховуючи його значний пресистемний метаболізм. Крім того, біодоступність не зростає при повторному прийомі. У здорових добровольців період напіввиведення з плазми становив приблизно одну годину (від 0,7 до 1,5 години), а загальний кліренс – приблизно 283 ± 98 мл/хв. Клінічно значущої взаємодії з їжею не виявлено Ні їжа, ні час прийому не впливали на всмоктування рабепразолу натрію.

Рабепразол зв'язується з білками плазми людини приблизно на 97 %.

Рабепразол натрію, як і інші інгібітори протонного насоса, метаболізується за системою печінкового цитохрому P450 (CYP450). Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини виявили, що рабепразол натрію метаболізується ізоензимами CYP450 (CYP2C19 і CYP3A4). У цих дослідженнях очікувані плазмові концентрації рабепразолу натрію у людини не індукуються та не інгібуються CYP3A4; хоча дані досліджень *in vitro* не завжди збігаються з даними *in vivo*, вони доводять відсутність взаємодії між рабепразолом і циклоспорином. Основні плазмові метаболіти у людини – це тіоефір (M1) і кислота (M6), а незначні метаболіти, що мають нижчу концентрацію – сульфон (M2), десметил-тіоефір (M4) і кон'югат меркаптурової кислоти (M5). Лише десметил метаболіт (M3) має невелику антисекреторну активність, але він не присутній у плазмі.

Після прийому одноразової дози 20 мг рабепразолу натрію, позначеного ізотопами ^{14}C , незміненої сполуки не було виявлено у сечі. Приблизно 90 % дози виводиться з сечею, головним чином, у формі двох метаболітів: кон'югату меркаптурової кислоти (M5) і карбонової кислоти (M6) та двох невідомих метаболітів. Залишок дози виводиться з калом.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки коричневого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою кишковорозчинною оболонкою.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла та вологи місці при температурі до 30°C.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, 1 блістер, у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

«АКУМС ДРАГС ЕНД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД», Індія.
PHARMACEUTICALS LTD», India

AKUMS DRUGS &

Місцезнаходження.

Плот №19-21, Сектор-6А, І.І.Е, СІДКУЛ, Раніпур, Харідвар-249403, Уттаракханд, Індія.

Plot No. 19-21, Sector-6A I.I.E SIDCUL, Ranipur, Haridwar -249403 Uttarakhand India
або

Виробник.

БЕЛКО ФАРМА, Індія

Місцезнаходження.

515, Модерн Індастріал Естейт, Бахадургарх-
124507, Гар'яна, Індія.