



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: Неорабез

Действующее вещество (МНН): рабепразол натрия

Лекарственная форма: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 20 мг

Состав:

1 флаcon содержит:

активное вещество: рабепразол натрия 20 мг.

вспомогательные вещества: маннитол, натрия гидроксид, вода для

инъекций

Описание: Лиофилизированная масса в виде лепешки белого цвета в 10 мл прозрачном, отлитым в форму, стеклянном флаconе (USP типа III), закупоренным резиновой пробкой, обкатанным алюминиевым колпачком с 20 мм предохранительной крышкой алоя красного цвета, маркированным и упакованым вместе с вкладышем в печатной монокоробке.

Фармакотерапевтическая группа: противоязвенное средство, ингибитор протонного насоса.

Код ATХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоязвенное средство, ингибитор Н⁺-К⁺-АТФ-азы (протонового насоса). Рабепразол натрия относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Механизм действия связан с угнетением фермента Н⁺-К⁺-АТФ-азы в париетальных клетках желудка, что приводит к блокированию конечной стадии образования соляной кислоты. Это действие является дозозависимым и приводит к угнетению как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя. Активное вещество препарата – рабепразол быстро скапливается в кислой среде париетальных тканей желудка, где превращается в активную форму благодаря присоединению к ней сульфамидной группы. Рабепразол натрия не обладает антихолинергическими свойствами.

Антисекреторная активность: ингибирующее действие рабепразола натрия на кислотную секрецию незначительно увеличивается с повторной однократной дозой, достигая устойчивого состояния после 3 дней. Максимальный уровень снижения секреции возможен, когда рабепразол достигает париетальной клетки в момент её активации. Этого можно достичь путём внутривенного (в/в) инфузионного введения рабепразола. Благодаря этому активированная под влиянием циркальных ритмов (ацетилхолин) или после еды (гистамина и гастрин) протонная помпа сразу же связывается с молекулой рабепразола и продукция соляной кислоты прекращается.

После окончания введения секреторная активность нормализуется в течение 2-3 дней. Рабепразол в дозе 20 мг ингибитор базальную и стимулированную пищевую секрецию на 86% и 95% соответственно.

Влияние на уровень гастрин в плазме: в ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразол натрия ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрин в плазме был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию кислоты. Концентрация гастрин возвращалась к исходному уровню обычно в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

Влияние на энтерохромафинно-подобные клетки: при исследовании образцов биопсии желудка человека из области антрума и дна желудка 500 пациентов, получавших рабепразол натрия или препарата сравнения в течение 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинно-подобных клеток, степень выраженности гастрита, частота атрофического гастрита, кишечная метаплазия или распространения инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол натрия (10 мг/сут или 20 мг/сут) 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: применение препарата в дозе 20 мг в сутки в течение 2 недель не влияет на функцию щитовидной железы, метаболизм углеводов, концентрацию в крови паратгормона, коризолу, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, скретинина, глукагона, ГСГ, ЛГ, СТГ, ренина, альдостерона.

Фармакокинетика

После в/в введения действие рабепразола развивается на протяжении 1 часа и достигает максимума через 2-4 часа.

Биодоступность при в/в введении – 100%.

Распределение

Связь с белками плазмы около 97%.

Фармакокинетика (максимальная концентрация и площадь под кривой «концентрации-время» (AUC)) рабепразола линейна в диапазоне доз от 10 до 40 мг; фармакокинетические показатели не изменяются при многократном введении.

Метаболизм и выведение

Рабепразол интенсивно метаболизируется в печени. Тиоэфир и сульфоновое производное являются первичными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме. Оба метаболита не обладают значимой антисекреторной активностью. Другие метаболиты – сульфон, диметилюэфир и конъюгат меркаптуровой кислоты присутствуют в низких концентрациях. Исследования *in vitro* показали, что рабепразол метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома Р450 СУР2C19 и сульфонового производного и СУР2C19 – до десметилябрапразола. Тиоэфир образуется путём неферментного превращения рабепразола. Известно, что СУР2C19 имеет генетический полиморфизм вследствие его дефицита в некоторых субпопуляциях (3-5% – у европейской расы, 17-20% – у монголоидной расы). Метаболизм рабепразола у таких пациентов замедлен.

Клиренс – 283 ± 98 мл/мин. Период полувыведения (T_{1/2}) дозы 20 мг, введенной в/в, составляет 1,02 ± 0,63 часа. Выводится почками – 90% в основном в виде тиоэфира карбоновой кислоты, а также в виде конъюгатов и метаболитов меркаптуровой кислоты, оставшаяся часть выводится через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедляется. Кумуляции рабепразола не отмечалось.

У пациентов с почечной недостаточностью AUC увеличивается в 2 раза, максимальная концентрация (C_{max}) – на 60%.

У пациентов со стабильной почечной недостаточностью в терминальной стадии, которым необходим поддерживающий гемодиализ (клиренс креатинина <5мл/мин/1,73м²), 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 T_{1/2} рабепразола составлял 0,82 часов у здоровых добровольцев, 0,95 часов у пациентов во время гемодиализа и 3,6 часов после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с замедленным метаболизмом СУР2C19 после 7 дней приема рабепразола в дозе 20 мг в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а C_{max} в 1,6 раза.

Показания к применению

Неорабез для в/в введения показан в качестве альтернативы пациентам для которых пероральная терапия не является возможной:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в т. ч. с кровотечением или тяжелым эрозивным поражением), а также пептическая язва анастомоза;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ, в т. ч. длительная поддерживающая терапия;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией;
- в составе комплексной терапии: эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или хроническим гастритом;
- стресс-индуцированное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в критических состояниях.

Способ применения и дозы

Вводят только в/в – струйно или капельно.

В/в введение показано только в тех случаях, когда пероральная терапия невозможна; как только пероральная терапия может быть осуществлена, в/в введение прекращают.

Рекомендуемая доза для взрослых – 20 мг один раз в сутки.

В/в инъекция: содержимое флаconа растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций и вводят медленно на протяжении 5-15 минут.

В/в инфузия: содержимое флаconа сначала растворяют в 5 мл стерильной воды для инъекций, а затем добавляют к инфузионному раствору (0,9% раствор натрия хлорида) объемом 100 мл и вводят в течение 15-30 минут.

Совместимость: Неорабез совместим со стерильной водой для инъекций и 0,9% раствором натрия хлорида. Никакие другие жидкости и растворы не должны применяться для в/в введения Неорабеза.

Перед введением необходимо визуально оценить полноту растворения и исключить изменение цвета, наличие осадка и изменение прозрачности раствора. Раствор нужно использовать не позже чем через 4 часа после приготовления.

Неиспользованный раствор следует уничтожить.

Применения в особых клинических случаях

У больных с стяжкой печёночной/почечной недостаточностью дозу следует корректировать.

Побочные действия

Классификация частоты возникновения побочных эффектов (ВОЗ): очень часто >1/10; часто от >1/100 до <1/10; нечасто от >1/1000 до <1/100; редко от >1/1000 до <1/10000; очень редко (включая отдельные сообщения) от <1/10000.

Аллергические реакции: нечасто – сыпь, эритема; редко – зуд, потливость, буллозная сыпь, острый системный аллергический васкулит; очень редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная экссудативная эритема (в т. ч. злокачественная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, бессонница; нечасто – сонливость, нервозность; редко – депрессия; очень редко – спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – периферические отёки.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм; нечасто – диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка; редко – гастрит, стоматит, изменение вкуса, гепатит, желтуха, почечная энцефалопатия (получены редкие сообщения о почечной энцефалопатии у пациентов с сопутствующим циррозом печени).

Со стороны мочеполовой системы: нечасто – инфекции мочевых путей; редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны опорно-двигательной системы: часто – неспецифическая боль, боль в спине; нечасто – миалгия, судороги икроножных мышц, артриты; согласно данным постмаркетинговых наблюдений – увеличение переломов костей.

Со стороны органов чувств: редко – расстройство зрения.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение активности ферментов печени; редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, гипомагниемия; очень редко – гипонатриемия.

Местные реакции: часто – тромбофлебит (боль, покраснение или отечность в месте инъекции).

Прочие: часто – астения, гриппоподобное заболевание; редко – анорексия, увеличение массы тела; очень редко – гинекомастия.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата (в т. ч. замещенным бензимидазолам).

С осторожностью

- почечная/печёночная недостаточность;

- детский и пожилой возраст;

- период лактации.

Лекарственные взаимодействия

Рабепразол натрия вызывает сильное и длительное снижение выработки соляной кислоты. Следовательно, рабепразол натрия может взаимодействовать с препаратами, абсорбция которых зависит от показателя рН желудочно-кишечного содержимого: снижение концентрации кетоконазола на 33% в плазме и повышение на 22% минимальных концентраций дигоксина. Таким образом, отдельные пациенты, которые применяют отмеченные препараты вместе с рабепразолом, должны находиться под наблюдением для определения необходимости коррекции дозы.

Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (СУР2C19) в печени. В исследовании *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами СУР2C19 и СУР3A4. 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 диазепалом (независимо от того, метаболизируются пациенты диазепалом усиленно или слабо).

Концентрация рабепразола и активного метаболита каратропинина в плазме при одновременном применении увеличивается на 24% и 50% соответственно. Это рассматривается как положительный результат взаимодействия при eradикации *H. pylori*.

Не рекомендуется одновременный приём с атазанавиром (может наблюдаться снижение воздействия атазанавира).

Эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибитирует метаболизм циклоспорина с C_{max} 62 мкмоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 20 дней приема 20 мг рабепразола.

При одновременном применении с метотрексатом может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить T_{1/2}.

Особые указания

Перед началом терапии необходимо исключить злокачественные новообразования желудка, т. к. применение рабепразола может маскировать симптомы и отсрочить правильную диагностику.

Снижение кислотности желудка за счёт любых средств, включая ингибиторы протонного насоса, такие как рабепразол, увеличивает количество бактерий, обычно присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонного насоса может увеличить риск развития желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Применение при беременности и лактации

В экспериментальных исследованиях установлено, что рабепразол в незначительных количествах проникает через плацентарный барьер, однако не отмечено нарушение fertilitati или дефектов развития плода. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились, но вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке плацентарных крыс. Во избежание действия препарата на ребёнка, необходимо прекратить грудное вскармливание в течение и после прекращения курса лечения ещё 1-2 сут.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

При появлении побочных эффектов со стороны ЦНС следует воздержаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Нет сведений о передозировке препаратом.

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическая. Специфического антидота нет. Рабепразол натрий хорошо связывается с белками плазмы крови, поэтому плата выпадает при диализе.

Форма выпуска

Первичная упаковка: 20 мг лиофилизата для приготовления раствора для инъекций в 10 мл флаconе.

Вторичная упаковка: Один флаcon вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенным от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

NEO UNIVERSE

Владелец торговой марки и

регистрационного удостоверения:

NEO UNIVERSE LLP.

Unit 18, 53 Norman Road, Greenwich Centre Business

Park, London, England, SE10 9QF, Великобритания

Производитель:

Unit 18, 53 Norman Road, Greenwich Centre Business

Park, London, England, SE10 9QF, Великобритания

Dist. Sohan (H.P.), 174-101, Индия

Dist. Sohan (H.P.), 174-101, Индия