

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕЕРДІН

(GEERDIN)

Склад:

діюча речовина: рабепразол;

1 флакон містить рабепразолу натрію 20 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію карбонат.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: біла кристалічна ліофілізована маса з жовтуватим відтінком.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інгібітор Н-К-АТФ-ази (протонної помпи). Пригнічення активності ферменту Н-К-АТФ-ази у 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 кислоти. Кислота може виділятися тільки новоутвореними протонними помпами. Таким чином, кінетика рабепразолу у плазмі крові не має вирішального значення для антисекреторної дії: період біологічної активності рабепразолу значно перевищує період його напіввиведення з плазми. Більше значення має період напівжиття протонної помпи (20-24 години), а не період напіввиведення рабепразолу.

Максимальний рівень зниження секреції може бути отриманий у випадку, коли рабепразол досягає парієтальної клітини у момент її активації. Це може бути досягнуто внутрішньовенним інфузійним введенням рабепразолу. Завдяки цьому активізована під впливом циркадних ритмів (ацетилхолін) або після їди (гістамін і гастрин) протонна помпа одразу ж зв'язується з

молекулою рабепразолу і продукція соляної кислоти припиняється.

Активна речовина рабепразол швидко накопичується у кислому середовищі парієтальних клітин шлунка, де перетворюється в активну форму приєднанням до неї сульфенамідної групи. Взаємодіє з цистеїнами протонної помпи.

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

Застосування препарату у 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 міняється 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 у печінці. Рабепразол натрію біотрансформується з утворенням основних метаболітів тіоефіру і вугільної кислоти. Інші метаболіти — сульфен, диметилтіоефір і кон'югат меркаптурової кислоти — наявні у низьких концентраціях.

Період напіввиведення із 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 ліофілізату для розчину для ін'єкцій призначають 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.

Протипоказання.

Гіперчутливість до рабепразолу натрію, заміщених бензимидазолів або до будь-якого іншого інгредієнта препарату. Не застосовувати разом з атазанавіром.

Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Система CYP450

Рабепразол натрію метаболізується системою печінкових ферментів CYP450 — CYP2C19 та CYP3A4.

Дослідження виявили, що рабепразол натрію не має фармакокінетичних або клінічно значущих взаємодій із варфарином, фенітоїном, теофіліном чи діазепамом, кожен із яких метаболізується CYP450.

Взаємодії, спричинені пригніченням секреції шлункової кислоти

Рабепразол натрію спричиняє 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 крові, а застосування з дигоксином може призвести до підвищення концентрації останнього. Таким чином, окремим пацієнтам, які застосовують зазначені препарати разом із рабепразолом, слід перебувати під наглядом лікаря для визначення необхідності коригування дози.

Антациди

Не спостерігалось взаємодії рабепразолу з рідкими формами антацидів, таких як алюмінію чи магнію гідроксид.

Атазанавір

Одночасне застосування атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг з омепразолом (40 мг 1 раз на добу) або атазанавіру 400 мг із лансопразолом (60 мг 1 раз на добу) у здорових добровольців призводило до значного зниження експозиції атазанавіру. Абсорбція атазанавіру залежить від рН. Хоча досліджень не проводили, очікуються схожі результати застосування інших інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи, включаючи рабепразол, протипоказано застосовувати у комбінації з атазанавіром (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання»).

Метотрексат

Хоча ніяких формальних досліджень не було проведено, повідомлення про побічні реакції, опубліковані дані популяційних фармакокінетичних досліджень та ретроспективні аналізи дають змогу припустити, що одночасне застосування метотрексату та інгібіторів протонної помпи (переважно у високих дозах) може призвести до збільшення рівня метотрексату та/або його метаболіту гідроксиметотрексату в сироватці крові.

Клопідогрель

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

Циклоспорин

Дослідження *in vitro* виявили, що рабепразол натрію інгібує метаболізм циклоспорину. Цей рівень інгібування аналогічний рівню інгібування омепразолом.

Таблиця 1

Лікарські засоби, не рекомендовані для одночасного застосування з рабепразолом

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

Таблиця 2

Лікарські засоби, які слід призначати з обережністю

Лікарський засіб	Ознаки взаємодії	Механізм та фактори ризику
дигоксин, метилдигоксин	Рівень концентрації дигоксину та метилдигоксину у 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 у 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.

Гіперчутливість

Слід дотримуватися обережності при призначенні рабепразолу пацієнтам із відомою гіперчутливістю до ліків. Ризик перехресної гіперчутливості з іншими інгібіторами протонної помпи або заміщеними бензimidазолами не виключається.

Застосування дітям

Рабепразол не рекомендується застосовувати дітям, оскільки немає досвіду застосування препарату цій категорії пацієнтів (див. розділ «Діти»).

Застосування пацієнтам літнього віку

Рабепразол метаболізується винятково у печінці. Оскільки з віком фізіологічна функція печінки може послаблюватися, у пацієнтів літнього віку можуть виникнути побічні реакції. Тому за пацієнтами літнього віку слід наглядати та дотримуватися рекомендацій щодо дозування та тривалості лікування.

Загальні рекомендації

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

Пацієнтів при тривалому застосуванні рабепразолу слід регулярно обстежувати.

Зміни з боку крові

Зафіксовано 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.

Відхилення печінкових ферментів від норми спостерігались як у ході клінічних досліджень, так і під час постмаркетингового періоду. У більшості випадків іншої етіології не знаходили; порушення були неускладнені та зникали після припинення застосування рабепразолу.

Порушення функції нирок

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

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

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У ході досліджень у пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки

не спостерігалось значної різниці частоти побічних ефектів при прийомі рабепразолу порівняно з такою у контрольній групі відповідної статі та віку.

Лікарю слід дотримуватися обережності при призначенні рабепразолу на ранніх стадіях терапії пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, оскільки відсутні клінічні дані щодо застосування препарату пацієнтам цієї групи.

Внаслідок недостатньої кількості клінічних даних щодо внутрішньовенного застосування рабепразолу у хворих із тяжкими порушеннями функції печінки рабепразол таким хворим застосовують у разі крайньої необхідності у половинній дозі (10 мг) під наглядом лікаря.

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

Одночасне застосування з атазанавіром

Одночасне застосування атазанавіру та рабепразолу не рекомендується (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик шлунково-кишкових інфекцій

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

Ризик переломів

Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні високих доз та протягом тривалого часу (більше 1 року), можуть підвищувати ризик переломів стегна, зап'ястка та хребців, переважно у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів з наявними іншими факторами ризику. Обсерваційні дослідження припускають, що інгібітори протонної помпи можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Також ризик може бути підвищеним через інші фактори. Пацієнтам із ризиком остеопорозу слід проходити відповідне лікування та приймати вітамін D та кальцій.

Гіпомагніємія

Про випадки тяжкої гіпомагніємії повідомлялося у пацієнтів, які приймали інгібітори протонної помпи протягом щонайменше 3 місяців, та у більшості випадків — протягом року. Можуть виникнути серйозні прояви гіпомагніємії, такі як слабкість, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та вентрикулярна аритмія. У більшості пацієнтів гіпомагніємія зникла після припинення застосування інгібіторів протонної помпи та замісної терапії препаратами магнію.

Пацієнтам при тривалому лікуванні або при одночасному застосуванні інгібіторів протонної помпи з дигоксином або препаратами, які призводять до гіпомагніємії (наприклад, з діуретиками), потрібно моніторувати рівень магнію у крові до початку та періодично протягом лікування.

Функція щитовидної залози

У ході досліджень на тваринах спостерігалось збільшення маси щитовидної залози та підвищення рівня тироксину у крові. Рекомендується слідкувати за функцією щитовидної залози під час лікування рабепразолом.

Особливості проведення дихальних тестів

Результати С-уреазних дихальних тестів можуть бути хибно-негативними під час прийому інгібіторів протонної помпи, таких як рабепразол, та 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.

Одночасне застосування з метотрексатом

Літературні дані припускають, що одночасне застосування інгібіторів протонної помпи та метотрексату (переважно у високих дозах) може підвищити рівень метотрексату та/або його метаболітів у сироватці крові, що може призвести до метотрексат-залежної токсичності. У разі необхідності застосування високих доз метотрексату слід розглянути питання про припинення лікування інгібіторами протонної помпи (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на поглинання вітаміну B₁₂

Рабепразол, як і всі препарати, що пригнічують секрецію шлункової кислоти, може зменшувати всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- або ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі зниженої маси тіла пацієнтів або наявності факторів ризику зниженої абсорбції вітаміну B₁₂ при довготривалому лікуванні, або наявності відповідних клінічних симптомів.

Підгострий шкірний червоний вовчак

Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язують із дуже рідкісними випадками підгострого шкірного червоного вовчаку. При виникненні уражень шкіри, особливо на ділянках, які підлягають сонячному впливу, що супроводжується артралгіями, пацієнту необхідно негайно звернутися за медичною допомогою, а лікареві – розглянути питання про припинення лікування рабепразолом. Підгострий шкірний червоний вовчак після попереднього лікування інгібітором протонної помпи може збільшувати ризик виникнення підгострого шкірного червоного вовчаку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Вплив на результати лабораторних тестів

Збільшення рівня хромограніну А (CgA) може перешкодити дослідженню на нейроендокринні пухлини. Щоб уникнути отримання хибних результатів, принаймні за 5 днів до вимірювання CgA (див. розділ «Фармакокінетика») лікування рабепразолом необхідно припинити. Якщо рівні CgA та гастрину не повернулися в діапазон еталонних значень після початкового визначення, дослідження повинне бути проведене повторно через 14 днів після припинення застосування рабепразолу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних щодо безпеки застосування рабепразолу у період вагітності.

Застосування рабепразолу у період вагітності протипоказано.

Період 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 іншими механізмами.

З огляду на фармакодинаміку рабепразолу натрію та властивий йому профіль побічних ефектів можна вважати, що рабепразол не повинен негативно впливати на керування автотранспортом або іншими механізмами. Однак у разі виникнення сонливості рекомендується уникати керування автотранспортом або іншими механізмами.

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 флакона розчинити у 5 мл розчинника (вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин натрію хлориду) та вводити у вену повільно – протягом 5-15 хв.

Для введення у вигляді внутрішньовенної інфузії вміст флакона спочатку розчинити у 5 мл води для ін'єкцій, отриманий розчин перенести у флакон 0,9 % розчину натрію хлориду об'ємом 100 мл або у 5 % розчину глюкози об'ємом 100 мл. Перед введенням необхідно візуально оцінити повноту розчинення та виключити зміну кольору, наявність осаду та зміну прозорості розчину. Розчин об'ємом 100 мл вводити протягом 15-30 хв та використати протягом 4 годин. Невикористаний розчин зберігати не рекомендується.

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

Діти.

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

Передозування.

Досвід навмисного або випадкового передозування обмежений. Жодних симптомів, пов'язаних із передозуванням, не виявлено. Максимальна досліджена доза не перевищувала 180 мг рабепразолу натрію 1 раз на добу під час лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

Специфічний антидот для рабепразолу невідомий. Рабепразол натрію добре зв'язується з білками плазми крові та не виводиться під час діалізу. При передозуванні необхідно проводити симптоматичну та підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були головний біль, діарея, абдомінальний біль, астенія, метеоризм, висипання та сухість у роті. Побічні ефекти, що спостерігалися, були здебільшого незначними, помірними і швидко минали.

Інфекції та інвазії: інфекції, інтерстиціальна пневмонія.

З боку системи крові: анемія, еозинофілія, еритроцитопенія, лімфопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: гіперчутливість (включаючи шок, анафілактоїдні реакції, кропив'янку, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, артеріальну гіпотензію та диспное; еритему, бульозні реакції та гострі системні алергічні реакції, що зазвичай зникають після припинення лікування).

З боку метаболізму: анорексія, гіпомагніємія, гіпонатріємія.

З боку психіки: безсоння, знервованість, збудження, депресія, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, слабкість у кінцівках, оніміння кінцівок, гіпестезія, астенія, зниження сили стиснення кисті, порушення мовлення, дезорієнтація, делірій, кома.

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

З боку серцево-судинної системи: периферичні набряки, артеріальна гіпертензія, пальпітація.

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

З боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, біль у животі, запор, метеоризм, відчуття переповнення та тяжкості у шлунку, кандидоз, диспепсія, висипання та сухість у роті,

відрижка, гастрит, стоматит, порушення відчуття смаку, ентерит, езофагіт, хейліт, печія, геморой, доброякісні поліпи фундальних залоз шлунка.

З боку гепатобіліарної системи: 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: висипання, еритема (бульозні реакції та реакції гіперчутливості, що зазвичай зникають після припинення лікування), свербіж, підвищена пітливість, бульозні реакції, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку кістково-м'язової системи: неспецифічний біль, біль у спині, міалгія, судоми ніг, артралгія, рабдоміоліз, перелом шийки стегна, зап'ястка або хребта (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної 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 реакції у місці введення: астенія, грипоподібний синдром, нездужання, біль у грудях, біль у спині, озноб, пірексія (гарячка), жар, спрага, алопеція, зміни у місці введення.

Лабораторні дослідження: збільшення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), ЛДГ, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну, збільшення маси тіла, протеїнурія, збільшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, азоту сечовини, підвищення рівня ТСГ, КФК, сечової кислоти, глюкози сечі, гіперамоніємія.

Слід бути обережними при призначенні рабепразолу пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, які мають клінічне значення: шок та анафілактичні реакції; панцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, 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.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці у недоступному для дітей

місці.

Упаковка.

Порошок у флаконі, по 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гуфік Біосаінсис Лімітед, Юніт-2.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Блок Сурвей № 171, Національне шосе 8, Неар Грід, Кабілпор, Навсарі, Гуджарат, 396 424, Індія.

Заявник.

Мілі Хелскере Лімітед.

Місцезнаходження заявника.

Фаірфакс Хаус 15, Фалвуд Плейс, Лондон, WC1V 6AY, Велика Британія.