

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### РАБІМАК

#### **Склад:**

діюча речовина: rabeprazole;

1 таблетка містить рабепразолу натрію 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: таблетки по 10 мг: маніт (E 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію оксид важкий, повідон, натрію гідроксид, тальк, магнію стеарат, етилцелюлоза, заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), метакрилатного сополімеру дисперсія, триетилцитрат;

таблетки по 20 мг: маніт (E 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію оксид важкий, повідон, натрію гідроксид, тальк, магнію стеарат, етилцелюлоза, заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), метакрилатного сополімеру дисперсія, триетилцитрат.

-

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 10 мг:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, рожевого кольору, гладенькі з обох боків;

*таблетки по 20 мг:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, жовтого кольору, гладенькі з обох боків.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Препарати, що впливають на травний тракт і обмін речовин. Препарати для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням кислотності. Противиразкові препарати і препарати для лікування гастроєзофагеального рефлюксу. Інгібітори протонної помпи. Рабепразол. Код АТХ А02В С04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Рабепразол натрію належить до класу антисекреторних сполук, заміщених бензimidazolів, не має антихолінергічних властивостей і не є антагоністом гістамінових

H<sub>2</sub>-рецепторів, але пригнічує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного пригнічення ферменту Н/К-АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка (кислотний, або протонний насос). Ефект є дозозалежним та призводить до інгібування як базального, так і стимульованого виділення кислоти, незалежно від подразника. Дослідження на тваринах показали, що після введення в організм рабепразол натрію швидко зникає як із плазми крові, так і зі слизової оболонки шлунка. Рабепразол натрію має слабколужні властивості, в усіх дозуваннях швидко абсорбується і концентрується у парієтальних клітинах. Рабепразол натрію перетворюється в активну сульфенамідну форму шляхом протонування і таким чином реагує з доступними залишками цистеїну протонної помпи.

*Антисекреторна активність.* Після перорального прийому 20 мг рабепразол натрію антисекреторний ефект спостерігається через 1 годину і досягає максимуму через 2-4 години. Ефект пригнічення базальної функції та стимулювання їжею секреції кислоти через 23 години після прийому першої дози рабепразолу натрію становив 69 та 82 % відповідно, а тривалість цього ефекту досягала 48 годин. Ефективність рабепразолу натрію щодо пригнічення секреції кислоти дещо посилюється у процесі щоденного прийому 1 таблетки, але стабільне пригнічення секреції досягається через 3 дні після початку прийому цього препарату. Після завершення прийому рабепразолу натрію секреторна активність нормалізується протягом 2-3 днів.

Зниження кислотності шлунка незалежно від будь-яких чинників, включаючи інгібітори протонної помпи, такі як рабепразол, збільшує кількість бактерій у шлунково-кишковому тракті. Лікування інгібіторами протонної помпи може збільшувати ризик шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella*, *Campylobacter* та *Clostridium difficile*.

*Вплив на концентрацію гастрину у сироватці крові.* Після прийому 10 або 20 мг рабепразолу натрію 1 раз на добу протягом 43 місяців у перші 2-8 тижнів терапії концентрація гастрину у сироватці крові збільшується, що відображає пригнічення секреції кислоти. Концентрації гастрину повертаються до початкових рівнів, як правило, протягом 1-2 тижнів після припинення лікування.

Вивчення біоптатів дна та антрального відділу шлунка у багатьох пацієнтів, які отримували рабепразол або препарат порівняння протягом 8 тижнів, не виявило ніяких гістологічних змін, вираженого гастриту, збільшення частоти атрофічного гастриту, метаплазії кишечника та розповсюдження інфекції *H. pylori*. Під час тривалого лікування протягом 36 місяців не було виявлено жодних істотних змін у результатах зазначених аналізів.

*Інші ефекти.* На даний час немає даних щодо системних ефектів з боку центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної і дихальної системи, спричинених застосуванням рабепразолу натрію. Пероральний прийом 20 мг рабепразолу натрію на добу протягом 2 тижнів не впливає на функцію щитовидної залози, метаболізм вуглеводів, а також на концентрації у крові паратиреоїдного гормону, кортизону, естрогену, тестостерону, пролактину, холецистокініну, секретину, глюкагону, фолікулостимулюючого гормону (FSH), лютеїнізуючого гормону (LH), реніну, альдостерону та соматотропного гормону.

У дослідженнях виявлена відсутність клінічно значущих взаємодій між рабепразолом та амоксициліном.

Рабепразол не має негативного впливу на рівні у плазмі крові амоксициліну та

кларитроміцину при одночасному застосуванні з метою ерадикації інфекції *H. pylori* у верхньому відділі травного тракту.

### *Фармакокінетика.*

**Абсорбція.** Рабімак – таблетка, вкрита кишковорозчинною оболонкою. Абсорбція рабепразолу натрію розпочинається лише після того, як таблетка минає шлунок. Рабепразол натрію швидко абсорбується з кишечника. Пікові концентрації рабепразолу у плазмі крові досягаються приблизно через 3,5 години після прийому дози у 20 мг. Пікові концентрації у плазмі крові ( $C_{max}$ ) та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) рабепразолу мають лінійний характер у діапазоні доз від 10 до 40 мг. Абсолютна біодоступність після перорального прийому 20 мг (порівняно з внутрішньовенним введенням) становить близько 52 % в основному – через метаболізм першого проходження. Крім того, біодоступність не збільшується при багаторазовому прийомі рабепразолу натрію. Період напіввиведення з плазми крові становив приблизно 1 годину (від 0,7 до 1,5 години), а сумарний кліренс становить відповідно до оцінок  $283 \pm 98$  мл/хв.

**Розподіл.** У людини ступінь зв'язування рабепразолу натрію з білками плазми крові становить близько 97 %.

**Метаболізм та екскреція.** Як і інші представники класу інгібіторів протонної помпи, рабепразол метаболізується цитохромом P450 (CYP450) печінкової системи метаболізму ліків. Дослідження *in vitro* з людськими печінковими мікросомами показали, що рабепразол натрію метаболізується ізоензимами CYP450 (CYP2C19 та CYP3A4). При очікуваному рівні у плазмі крові людини рабепразол не індукує і не пригнічує CYP3A4. Однак дослідження *in vitro* не можуть завжди бути екстрапольовані відносно ситуацій *in vivo*, ці результати показують, що взаємодія між рабепразолом та циклоспорином не очікується. У людини головними метаболітами, присутніми у плазмі крові, є тіоефір (M1) і карбонова кислота (M6), а другорядні метаболіти, присутні у низьких концентраціях, представлені сульфеном (M2), диметилтіоефіром (M4) і кон'югатом меркаптурової кислоти (M5). Незначну антисекреторну активність має тільки диметилловий метаболіт (M3), однак він не присутній у плазмі крові.

Після одноразового прийому 20 мг міченого  $^{14}\text{C}$  рабепразолу натрію незміненого рабепразолу у сечі не виявляли. Приблизно 90 % вказаної дози елімінувалося з сечею переважно у вигляді двох метаболітів: кон'югату меркаптурової кислоти (M5) та карбонової кислоти (M6); крім того, у токсикологічних дослідженнях у лабораторних тварин було знайдено ще два неідентифіковані метаболіти. Частина дози, що залишилась, була знайдена у калових масах.

**Статеві особливості.** Оскільки разова доза 20 мг рабепразолу натрію підібрана за масою тіла та зростом людини, статеві особливості не впливають на фармакокінетичні параметри.

**Ниркова недостатність.** У пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі (кліренс креатиніну  $< 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), розподіл рабепразолу натрію був дуже подібний до такого у здорових добровольців. AUC рабепразолу натрію та  $C_{max}$  для таких пацієнтів були майже на 35 % підвищені порівняно з такими у здорових добровольців. Середнє значення періоду напіввиведення становить 0,82 години у здорових добровольців, 0,95 години у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, та 3,6 години у постдіалізних хворих. Кліренс лікарського засобу для пацієнтів із нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, був приблизно вдвічі більшим, ніж у здорових добровольців.

**Печінкова недостатність.** Після одноразової рабепразолу натрію дози 20 мг рабепразолу натрію у пацієнтів з помірним хронічним ураженням печінки AUC збільшена вдвічі і спостерігалось дво-триразове збільшення періоду напіввиведення рабепразолу порівняно з такими у здорових добровольців. Таким чином, при щоденному прийомі препарату у дозі 20 мг протягом 7 днів AUC повинно збільшуватися не менш ніж у 1,5 раза, а зміни пікових концентрацій у плазмі крові  $C_{max}$  – до 1,2. Період напіввиведення у пацієнтів з ураженням печінки становив 12,3 години порівняно з 2,1 годинами для здорових добровольців. Фармакодинамічна відповідь (рН-метрія шлункового вмісту) для двох груп пацієнтів була подібна за терапевтичними показниками.

**Пацієнти літнього віку.** У пацієнтів літнього віку елімінація рабепразолу натрію дещо знижена. Після 7 днів прийому рабепразолу натрію по 20 мг на добу в осіб літнього віку AUC була приблизно двічі більшою,  $C_{max}$  збільшувалася на 60 %, а  $T_{1/2}$  збільшувався на 30 % порівняно з такими у молодих здорових добровольців. Однак слід відзначити відсутність ознак акумуляції рабепразолу натрію.

**Поліморфізм CYP2C19.** При призначенні протягом 7 днів дози 20 мг рабепразолу натрію на добу у пацієнтів, які мають сповільнений метаболізм CYP2C19, рівні AUC та період напіввиведення були вищі приблизно в 1,9 та 1,6 раза відповідно порівняно з такими у пацієнтів зі швидким метаболізмом; у той же час  $C_{max}$  збільшувалася лише на 40 %.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Активна пептична виразка дванадцятиперсної кишки;
- активна доброякісна виразка шлунка;
- ерозивна або виразкова гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ);
- довготривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (підтримувальна терапія ГЕРХ);
- симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби від помірного до дуже тяжкого ступеня (симптоматичне лікування ГЕРХ);
- синдром Золлінгера-Еллісона;
- у комбінації з відповідними антибактеріальними терапевтичними схемами для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки.

### **Протипоказання.**

Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до рабепразолу натрію, заміщених бензimidazolів або до будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Період вагітності або годування груддю.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

### *Система CYP450*

Рабепразол натрію метаболізується системою печінкових ферментів CYP450, а саме – CYP2C19 та CYP3A4.

Дослідження виявили, що рабепразол натрію не має фармакокінетичних або клінічно значущих взаємодій з варфарином, фенітоїном, теофіліном чи діазепамом, кожен з 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 Рабімаком, слід перебувати під наглядом лікаря для визначення необхідності коригування дози.

### *Антациди*

Під час клінічних випробувань пацієнти одночасно з Рабімаком приймали при необхідності антациди; у ході спеціального дослідження не спостерігалось взаємодії препарату з антацидами, такими як алюмінію або магнію гідроксид.

### *Атазанавір*

Одночасне застосування атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг з омепразолом (40 мг 1 раз на добу) або атазанавіру 400 мг з ланзопразолом (60 мг 1 раз на добу) у здорових добровольців призводило до значного зниження експозиції атазанавіру. Абсорбція атазанавіру залежить від рН. Хоча дослідження не проводили, очікуються схожі результати застосування інших інгібіторів протонної помпи. Інгібітори протонної помпи, включаючи рабепразол, не слід застосовувати у комбінації з атазанавіром.

### *Метотрексат*

Повідомлення про побічні реакції, опубліковані дані популяційних фармакокінетичних досліджень та ретроспективні аналізи, припускають, що одночасне застосування метотрексату та інгібіторів протонної помпи (переважно за 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

Дослідження показали, що 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

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

Лікарські засоби не рекомендовані для одночасного застосування з рабепразолом

Лікарський засіб	Ознаки взаємодії	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 у плазмі крові

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

*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.

Симптоматичне поліпшення від лікування рабепразолом не виключає наявності злоякісної пухлини шлунка або стравоходу, тому перед призначенням рабепразолу слід виключити наявність злоякісної пухлини.

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

Ризик розвитку реакцій перехресної гіперчутливості при застосуванні з іншими інгібіторами протонної помпи або заміщеними бензimidазолами не виключається.

Пацієнтів слід попередити, що таблетки Рабімаку не можна розжовувати або дрібнити, а треба ковтати цілими.

Рабепразол не рекомендується застосовувати дітям, оскільки немає досвіду застосування цієї категорії пацієнтів.

Повідомляли про патологічні зміни крові (тромбоцитопенія та нейтропенія). У більшості випадків іншої етіології не знаходили; зміни крові 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.

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. Лікаря 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.

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

Лікування інгібіторами протонної помпи, включаючи рабепразол, може підвищувати ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella*, *Campylobacter* та *Clostridium difficile* (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 з ризиком остеопорозу слід проходити відповідне лікування та приймати вітамін D та кальцій.

Про випадки тяжкої гіпомагніємії повідомляли 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, але вони можуть виникнути неочікувано та бути не виявленими. У більшості пацієнтів гіпомагніємія зникала після припинення застосування інгібіторів протонної помпи та замісної терапії препаратами магнію.

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

#### *Одночасне застосування рабепразолу 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.

#### *Вплив на поглинання вітаміну B<sub>12</sub>*

Рабепразол натрію, як і всі препарати, що пригнічують секрецію шлункової кислоти, може зменшувати всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- або ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі зниженої маси тіла пацієнтів або наявності факторів ризику зниженої абсорбції вітаміну B<sub>12</sub> при довготривалому лікуванні або наявності відповідних клінічних симптомів.

#### *Підгострий шкірний червоний вовчак*

Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язують з дуже рідкісними випадками підгострого шкірного червоного вовчака. 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 препаратом. Підгострий шкірний червоний вовчак після попереднього лікування інгібітором протонної помпи може збільшувати ризик виникнення підгострого шкірного червоного вовчака при застосуванні інших ІПП.

#### *Вплив на результати лабораторних аналізів*

Підвищений рівень хромограніну А (СgA) може перешкоджати виявленню нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування препаратом необхідно припинити щонайменше за 5 днів до початку вимірювання рівня хромограніну. Якщо рівень хромограніну



та гастрину не повернувся до контрольного діапазону після початкового вимірювання, вимірювання слід повторити через 14 днів після припинення лікування ІПП.

### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів, які приймали рабепразол, спостерігався гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ГТІН), який 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. Дослідження репродуктивної токсичності на щурах та кроликах не виявили доказів порушення фертильності або шкоди для плода, пов'язаних із застосуванням рабепразолу натрію, хоча у щурів спостерігалось незначне проникнення через плацентарний бар'єр.

Застосування Рабімаку у період вагітності протипоказано.

#### *Годування груддю*

Невідомо, чи проникає рабепразол натрію у грудне молоко жінок. Відповідних досліджень не проводили. Хоча рабепразол натрію проникає у молоко щурів.

Рабімак 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 Рабімак не повинен негативно впливати на керування автотранспортом або іншими механізмами. Разом з тим у разі виникнення сонливості рекомендується уникати керування автотранспортом або іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку.*

*Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки та активна доброякісна виразка шлунка:* рекомендована доза при цих захворюваннях становить 20 мг 1 раз на добу вранці.

У більшості пацієнтів з активною пептичною виразкою дванадцятипалої кишки час, необхідний

для загоєння виразки, становить до 4 тижнів. Однак деяким пацієнтам для одужання слід приймати препарат додатково протягом ще 4 тижнів. У більшості пацієнтів з активною доброякісною виразкою шлунка загоєння відбувається за 6 тижнів, але деяким пацієнтам, нечутливим до лікування, для загоєння виразок слід приймати препарат додатково протягом ще 6 тижнів.

*Ерозивна або виразкова гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба:* рекомендована доза при цих захворюваннях становить 20 мг 1 раз на добу протягом 4-8 тижнів.

*Довготривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (підтримувальна терапія ГЕРХ):* для тривалого лікування можна застосовувати підтримувальні дози препарату 10 мг або 20 мг 1 раз на добу, залежно від клінічної відповіді пацієнта.

*Симптоматичне лікування ГЕРХ від помірного до дуже тяжкого ступеня:* пацієнтам без езофагіту препарат призначати у дозі 10 мг 1 раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування симптоми не зникають, слід провести додаткове обстеження пацієнта. Як тільки симптоми зникнуть, подальшого контролю симптомів можна досягнути використанням режиму «за вимогою»: застосовувати 10 мг 1 раз на добу за потребою.

*Синдром Золлінгера-Еллісона:*

Рекомендована початкова доза – 60 мг 1 раз на добу. Дозу можна поступово підвищувати до 120 мг на добу при клінічній необхідності. Можна застосовувати разову дозу до 100 мг на добу. При необхідності прийому 120 мг на добу дозу можна ділити на 2 прийоми по 60 мг. Тривалість лікування залежить від клінічної необхідності.

*Ерадикація *H. pylori*:* пацієнтам з *H. pylori* слід застосовувати відповідні комбінації препарату з ерадикаційною терапією. Рекомендується призначення протягом 7 днів:

Рабімак 20 мг 2 рази на добу кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу та амоксицилін 1 г 2 рази на добу.

За показаннями, що потребують прийому лише 1 раз на добу, таблетки слід приймати вранці до прийому їжі. Хоча ні прийом у першу половину дня, ні вживання їжі не продемонстрували впливу на дію рабепразолу натрію, цей режим застосування є більш сприятливим для лікування. Таблетки не можна розжовувати або дрібнити, їх слід ковтати цілими.

*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.*

Рабімак не рекомендується призначати дітям, оскільки на даний час немає достатнього досвіду його застосування пацієнтам цієї вікової групи.

***Передозування.***

Досвід навмисного або випадкового передозування обмежений. Максимальна досліджена доза не перевищувала 60 мг рабепразолу натрію 2 рази на день або 160 мг рабепразолу натрію 1 раз на добу. Симптоми, що виникають при передозуванні, в основному мінімальні, типові для профілю відомих небажаних явищ і минають без необхідності подальшого медичного втручання.

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

### ***Побічні реакції.***

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

Про побічні реакції, наведені нижче, повідомляли під час клінічних досліджень та у постмаркетинговий період.

Частота визначається як: часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (неможливо оцінити згідно з наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* часто – інфекції.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз.

*З боку імунної системи:* рідко – гіперчутливість<sup>1,2</sup>.

*З боку метаболізму та харчування:* рідко – анорексія; невідомо – гіпомагніємія<sup>4</sup>, гіпонатріємія.

*З боку психіки:* часто – безсоння; нечасто – знервованість; рідко – депресія; невідомо – сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість.

*З боку органів зору:* рідко – розлади зору.

*З боку судин:* невідомо – периферичні набряки.

*З боку дихальної системи:* часто – кашель, фарингіт, риніт; нечасто – бронхіт, синусит.

*З боку травного тракту:* часто – діарея, блювання, нудота, біль у животі, запор, метеоризм, доброякісний фунгіцидний поліп; нечасто – диспепсія, сухість у роті, відрижка; рідко – гастрит, стоматит, порушення відчуття смаку; невідомо – мікроскопічний коліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – гепатит, жовтяниця, печінкова енцефалопатія<sup>3</sup>.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* нечасто – висип, еритема<sup>2</sup>; рідко – свербіж, пітливість, бульозні реакції<sup>2</sup>, дуже рідко – мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), синдром Стівенса-Джонсона; невідомо – підгострий шкірний червоний вовчак<sup>4</sup>.

*З боку кістково-м'язової системи:* часто – неспецифічний біль, біль у спині; нечасто – міалгія, судоми ніг, артралгія, перелом шийки стегна, зап'ястка або хребта<sup>4</sup>.

*З боку нирок та сечовивідної системи:* нечасто – інфекції сечовивідних шляхів; рідко – тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності).

*З боку репродуктивної системи:* невідомо – гінекомастія.

*Загальні розлади:* часто – астенія, грипоподібний синдром; нечасто – біль у грудях, озноб, пірексія.

*Лабораторні дослідження:* нечасто – збільшення рівня печінкових ферментів<sup>3</sup>; рідко – збільшення маси тіла.

<sup>1</sup> Включаючи набряк обличчя, артеріальну гіпотензію та диспное.

<sup>2</sup> Еритема, бульозні реакції та реакції гіперчутливості зазвичай зникали після припинення лікування.

<sup>3</sup> У поодиноких випадках печінкова енцефалопатія спостерігалась у пацієнтів із цирозом печінки.

Слід бути обережними при призначенні лікування рабепразолом пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>4</sup> 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.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у стрипі, по 2 стрипи в картонній упаковці.

По 15 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній упаковці.

По 7 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.