МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рабевита®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001461- 010422
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рабевита®

Международное непатентованное или группировочное наименование: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Одна таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой 20 мг, содержит:
Состав ядра таблетки:
Действующее вещество: рабепразол натрия – 20 мг.
Вспомогательные вещества: маннитол – 40,0 мг; магния оксид – 62,0 мг; гипролоза – 19,5 мг; гипролоза низкозамещенная –3,0 мг; магния стеарат – 1,5 мг.
Состав внутренней оболочки таблетки: этилцеллюлоза – 1,0 мг; магния оксид – 1,0 мг.
Состав пленочной (кишечнорастворимой) оболочки таблетки:
гипромеллозы фталат – 13,6 мг; дибутилсебакат – 1,4 мг; краситель железа оксид желтый – 0,1 мг; титана диоксид – 0,7 мг; тальк – 1,3 мг.

Описание
Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. Вид на поперечном разрезе: ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Средство понижающее секрецию желез желудка – протонной помпы ингибитор.
Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Рабепразол относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования Н+/К+АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Н+/К+ АТФаза представляет собой белковый комплекс, который функционирует как как протонная помпа, таким образом, рабепразол является ингибитором протонной помпы (ИПП) в желудке и блокирует финальную стадию продукции кислоты. Данный эффект является дозозависимым и приводит к подавлению как базальной, так и стимулируемой секреции кислоты независимо от раздражителя. Рабепразол не обладает антихолинергическими свойствами.

Антисекреторное действие
После приема внутрь 20 мг рабепразола антисекреторный эффект развивается в течение часа. Ингибирование базальной и стимулируемой секреции кислоты через 23 часа после приема первой дозы рабепразола составляет 69 % и 82 % соответственно, и продолжается

до 48 часов. Такая продолжительность фармакодинамического действия значительно превышает прогнозируемую по периоду выведения (примерно один час). Данный эффект может быть объяснен продолжительным связыванием лекарственного вещества с H+/K+ АТФазой париетальных клеток желудка. Величина ингибирующего действия рабепразола на секрецию кислоты достигает плато после трех дней приема рабепразола. При прекращении приема секреторная активность восстанавливается в течение 1-2 дней.

Влияние на уровень гастрина в плазме крови
В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 мг или 20 мг рабепразола ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме крови был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию кислоты. Концентрация гастрина 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 или препарат сравнения в течение 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинно-подобных клеток, степени выраженности гастрита, частоте развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространения инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.
В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол (10 мг/сутки или 20 мг/сутки) продолжительностью до 1 года, частота развития гиперплазии была низкой и сравнимой с таковой для омепразола (20 мг/сутки). Не было зарегистрировано случаев аденоматозных изменений или карциноидных опухолей, наблюдавшихся у крыс.

Другие эффекты
Системные эффекты рабепразола в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано, что рабепразол при приеме внутрь в дозе 20 мг в течение 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен, уровень паратиреоидного гормона в крови, а также на уровень кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетика

Всасывание
Рабепразол быстро всасывается из кишечника, и его пиковые концентрации в плазме крови достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы 20 мг. Изменение пиковых концентраций в плазме крови (C_{max}) и значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) рабепразола носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг.
Абсолютная биодоступность после перорального приема 20 мг (по сравнению с внутривенным введением) составляет около 52 %. Кроме того, биодоступность не изменяется при многократном приеме рабепразола. У здоровых добровольцев период полувыведения 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 AUC увеличена вдвое по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о снижении метаболизма первого прохождения, а период полувыведения из плазмы увеличен в 2-3 раза. Ни время приема препарата в течение суток, ни антациды не влияют на всасывание рабепразола. Прием препарата с жирной пищей замедляет абсорбцию рабепразола на 4 часа 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 внутрь однократной дозы 20 мг ^{14}C-меченого рабепразола натрия неизмененного препарата в моче обнаружено не было. Около 90% рабепразола выводится с мочой главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6), 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 (M1). Единственным активным метаболитом является десметил (M3), 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 (клиренс креатинина <5 мл/мин/1,73 м^2), выведение рабепразола схоже с таковым для здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35 % ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем период полувыведения 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
Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки, хотя AUC у них в два раза выше и C_{max} увеличена на 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего пола.

Пациенты пожилого возраста
У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедлено. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у лиц пожилого возраста AUC 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 в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а период полувыведения в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у лиц с «быстрым метаболизмом», 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 или рефлюкс-эзофагит;
- Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

- Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояние, 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 к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью
- детский возраст;
- тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и период грудного вскармливания
Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет.
Исследования репродуктивной функции 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. Препарат Рабевита® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный вред для плода.
Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования с участием кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому препарат Рабевита® не следует назначать в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы
Таблетки препарата Рабевита® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует проглатывать целиком. Установлено, что время суток и прием пищи не влияют на активность препарата.
При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в сутки. 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 сутки. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели.
При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель.
При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения зависит от состояния пациента.
При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в сутки.
Если после четырех недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента.
После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует

принимать препарат внутрь 1 раз в сутки по требованию.
Для лечения синдрома Золлингера-Элисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза – 60 мг в сутки, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в сутки при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в сутки. Для некоторых пациентов дробное дозирование препарата является предпочтительным. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости. У некоторых больных с синдромом: Золлингера-Элисона длительность лечения рабепразолом составляла до одного года.
Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в сутки по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью
Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется.
У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности концентрация рабепразола в крови обычно выше, чем у здоровых пациентов.
При назначении препарата Рабевита® пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

Пожилые пациенты
Коррекции 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, подкрепляющих 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 сутки 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.

Побочное действие
Исходя из опыта клинических исследований, можно сделать вывод, что препарат Рабевита® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты, в целом слабо выраженные или умеренные, носят преходящий характер.
При приеме рабепразола в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:
очень частые (≥ 1/10),
частые (≥ 1/100 и < 1/10),
нечастые (≥ 1/1 000 и < 1/100),
редкие (≥ 1/10 000 и < 1/1 000),
очень редкие (< 1/10 000), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны иммунной системы:
редко – острые системные аллергические реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
редко – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:
редко – гипомагниемия.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных ферментов,
редко – гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
очень редко – интерстициальный нефрит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
редко - буллезные высыпания, крапивница
очень редко - мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.
Нарушения со стороны костно-мышечной системы:
редко – миалгия, артралгия.
Нарушения со стороны репродуктивной системы:
очень редко – гинекомастия.

Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола не наблюдалось.
Согласно данным постмаркетинговых наблюдений при приеме ИПП возможно увеличение риска возникновения переломов, подострой кожной красной волчанки и железистых полипов дня желудка. Редкие сообщения о печеночной энцефалопатии были получены у пациентов с циррозом.

Передозировка
Симптомы
Данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не зарегистрировано.
Лечение
Специфический антидот для препарата Рабевита® неизвестен. Препарат Рабевита® хорошо связывается с белками плазмы крови и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Система цитохрома 450
Рабепразол, как и другие ИПП, метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.
Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что рабепразол не имеет фармакокинетических или клинически значимые взаимодействия с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома Р450 – варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом (независимо от того, метаболизируют ли пациенты диазепам усиленно или слабо).

Было проведено исследование комбинированной терапии с антибактериальными препаратами. В данном четырехстороннем перекрестном исследовании участвовали 16 здоровых добровольцев, которые получали 20 мг рабепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина или комбинацию этих трех препаратов (РАК – рабепразол, амоксициллин, кларитромицин). Показатели AUC и C_{max} для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией.

Показатели AUC и C_{max} для рабепразола увеличивались на 11 % и 34 % соответственно, а для 14-гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и C_{max} увеличивались на 42 % и 46 % соответственно, для комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Данное увеличение показателей воздействия для рабепразола и кларитромицина не было признано клинически значимым.

Взаимодействия вследствие ингибирования секреции желудочного сока
Рабепразол обеспечивает устойчивое и продолжительное подавление секреции желудочного сока. Таким образом, может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом абсорбция кетоконазола уменьшается на 30 %, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22 %. Следовательно, для некоторых пациентов следует проводить наблюдение для решения вопроса о необходимости корректировки дозы при одновременном приеме рабепразола с кетоконазолом, дигоксином или другими лекарственными препаратами, для которых абсорбция зависит от pH.

Атазанавир
При одновременном приеме атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг с омепразолом (40 мг 1 раз в сутки) или атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг 1 раз в сутки) здоровыми добровольцами наблюдалось существенное снижение взаимодействия атазанавира. Абсорбция атазанавира зависит от pH. Хотя одновременный прием с рабепразолом не изучался, схожие результаты ожидаются также для других ИПП. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ИПП, включая рабепразол.

Антацидные средства
В клинических исследованиях антацидные вещества применялись совместно с рабепразолом. Клинически значимые взаимодействия рабепразола с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдались.

Прием пищи
В клиническом исследовании в ходе приема рабепразола с обедненной жирами пищей клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Прием рабепразола одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются.

Циклоспорин
Эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC50 62 мкмоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций.

Метотрексат
Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа можно предположить, что одновременный прием ИПП и метотрексата (особенно в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличению периода его полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ИПП не проводилось.

Влияние на результаты лабораторных исследований
Применение ИПП приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может

привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Повышенный уровень CgA может привести к ошибочной интерпретации результатов лабораторных исследований на наличие нейроэндокринной опухоли. Во избежание этого влияния применение препарата Рабевита® должно быть временно прекращено, по крайней мере за 14 дней до оценки уровня CgA; возможность повторения теста следует рассмотреть в случае, если исходный уровень CgA является высоким.

Особые указания

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

Таблетки препарата Рабевита® не следует разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что время суток и прием пищи не влияют на активность рабепразола.

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия по частоте встречаемости побочных эффектов при применении рабепрозола от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Рабевита® пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. AUC рабепразола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых лиц.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррекция дозы препарата Рабевита® не требуется.

Гипомагниемия

При лечении ИПП на протяжении по крайней мере 3 месяцев в редких случаях были отмечены случаи симптоматической или бессимптомной гипомагниемии. В большинстве случаев эти сообщения поступали через год после проведения терапии. Серьезные побочные явления включали тетанию, аритмию и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение по поводу гипомагниемии, включающее заместительную терапию препаратами магния и отмену терапии ИПП. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ИПП с такими препаратами, как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать уровень магния до начала лечения ИПП и в период лечения.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Рабевита® другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H_2-рецепторов или ИПП.

Переломы костей

Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ИПП может приводить к повышению риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск возникновения 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 (особенно в высоких дозах), может приводить к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличению периода полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridium difficile

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска развития желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, вызванные *Clostridium difficile*.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)
Имеются сообщения о случаях развития ПККВ при терапии ИПП. Если поражения кожи появляются, особенно на участках кожи, подвергавшихся воздействию прямых солнечных лучей, и сопровождаются артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, и медицинский работник должен принять решение о прекращении терапии рабепразолом. Возникновение ПККВ при предыдущей терапии ИПП может увеличивать риск возникновения ПККВ при приеме других ИПП.

Железистые полипы дна желудка
Длительное применение ИПП, включая рабепразол, по всей видимости, связано с повышенным риском возникновения железистых полипов дна желудка. Большинство железистых полипов дна желудка протекают бессимптомно. Пациенты с крупными или изъязвленными полипами могут подвергаться риску развития желудочно-кишечных кровотечений или непроходимости тонкого кишечника. Дозировка и продолжительность терапии ИПП для таких пациентов должны быть минимальными.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что препарат Рабевита® оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска
Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.
По 7 таблеток помещают в Al/Al-блистер.
По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.
По 14 таблеток помещают в Al/Al-блистер.
По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения
При температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата
АО «Адамед Фарма».
ул. М. Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша.

Производитель
Лабораториос Ликонса С.А., Испания.
Авенида Миралькампо, 7, Полигоно Индустриаль Миралькампо, 19200 Асукека-де-Энарес (Гвадалахара), Испания.

Организация, принимающая претензии потребителей
ООО «Адамед Раша».
125047, г. Москва, Лесной 4-й пер, дом № 4,
тел.: (495) 225-86-26.

Генеральный директор ООО «Адамед Раша» Соловьев Н.Ю.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рабевита®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001461-010422
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рабевита®

Международное непатентованное или группировочное наименование: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Одна таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:
Состав ядра таблетки:
Действующее вещество: рабепразол натрия – 10 мг.
Вспомогательные вещества: маннитол – 20,0 мг; магния оксид – 31,0 мг; гипролоза – 9,8 мг; гипролоза низкозамещенная – 1,5 мг; магния стеарат – 0,8 мг.
Состав внутренней оболочки таблетки: этилцеллюлоза – 0,6 мг; магния оксид – 0,6 мг.
Состав пленочной (кишечнорастворимой) оболочки таблетки:
гипромеллозы фталат – 8,8 мг; дибутилсебакат – 0,9 мг; краситель железа оксид красный – 0,02 мг; титана диоксид – 0,4 мг; тальк – 0,9 мг.

Описание
Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. Вид на поперечном разрезе: ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Средство понижающее секрецию желез желудка – протонной помпы ингибитор.
Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Рабепразол относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования Н+/К+ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Н+/К+ АТФаза представляет собой белковый комплекс, который функционирует как протонная помпа, таким образом, рабепразол является ингибитором протонной помпы (ИПП) в желудке и блокирует финальную стадию продукции кислоты. Данный эффект является дозозависимым и приводит к подавлению как базальной, так и стимулируемой секреции кислоты независимо от раздражителя. Рабепразол не обладает антихолинергическими свойствами.

Антисекреторное действие

После приема внутрь 20 мг рабепразола антисекреторный эффект развивается в течение часа. Ингибирование базальной и стимулируемой секреции кислоты через 23 часа после приема первой дозы рабепразола составляет 69 % и 82 % соответственно и продолжается до 48 часов. Такая продолжительность фармакодинамического действия значительно превышает прогнозируемую по периоду полувыведения (примерно один час). Данный эффект может быть объяснен продолжительным связыванием лекарственного вещества с H+/K+ АТФазой париетальных клеток желудка. Величина ингибирующего действия рабепразола на секрецию кислоты достигает плато после трех дней приема рабепразола. При прекращении приема секреторная активность восстанавливается в течение 1-2 дней.

Влияние на уровень гастрина в плазме крови

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 мг или 20 мг рабепразола ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме крови был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию кислоты. Концентрация гастрина 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 или препарат сравнения в течение 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинно-подобных клеток, степени выраженности гастрита, частоте развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространения инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол (10 мг/сутки или 20 мг/сутки) продолжительностью до 1 года, частота развития гиперплазии была низкой и сравнимой с таковой для омепразола (20 мг/сутки). Не было зарегистрировано случаев аденоматозных изменений или карциноидных опухолей, наблюдавшихся у крыс.

Другие эффекты

Системные эффекты рабепразола в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано, что рабепразол при приеме внутрь в дозе 20 мг в течение 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен, уровень паратиреоидного гормона в крови, а также на уровень кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетика

Всасывание

Рабепразол быстро всасывается из кишечника, и его пиковые концентрации в плазме крови достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы 20 мг. Изменение пиковых концентраций в плазме крови (C_{max}) и значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) рабепразола носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность после приема внутрь 20 мг (по сравнению с внутривенным введением) составляет около 52 %. Кроме того, биодоступность не изменяется при многократном приеме рабепразола. У здоровых добровольцев период полувыведения из плазмы крови составляет около 1 ч (в диапазоне от 0,7 до 1,5 ч), а суммарный клиренс составляет 3,8 мл/мин/кг. У пациентов с хроническим поражением печени AUC увеличена вдвое по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о

снижении метаболизма первого прохождения, а период полувыведения из плазмы крови увеличен в 2-3 раза. Ни время приема препарата в течение суток, ни антациды не влияют на всасывание рабепразола. Прием препарата с жирной пищей замедляет всасывание рабепразола на 4 часа и более, однако ни C_{max}, ни степень всасывания не изменяются.

Распределение
У человека степень связывания рабепразола с белками плазмы составляет около 97 %.

Метаболизм и выведение
У здоровых людей
После приема внутрь однократной дозы 20 мг ^{14}С-меченого рабепразола натрия неизмененного препарата в моче обнаружено 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 (клиренс креатинина <5 мл/мин/1,73 м^2), выведение рабепразола схоже с таковым для здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35 % ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем период полувыведения 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
Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки, хотя AUC у них в два раза выше и C_{max} увеличена на 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего пола.

Пациенты пожилого возраста
У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедлено. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у лиц пожилого возраста AUC 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 в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а период полувыведения в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у лиц с «быстрым

метаболизмом», в то время как C_{max} увеличивается на 40 %.

Показания к применению
Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, кислая отрыжка).

Противопоказания
• гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ препарата;
• беременность;
• период грудного вскармливания;
• возраст до 18 лет.

С осторожностью
Тяжелая почечная недостаточность.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания
Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет.
Исследования репродуктивной функции 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.
Препарат Рабевита® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный вред для плода.
Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования с участием кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому препарат Рабевита® не следует назначать в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы
Внутрь, в дозе 10 мг 1 раз в сутки.
Таблетки препарата Рабевита® не следует разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Рекомендуется прием препарата утром, перед приемом пищи. Установлено, что время суток и прием пищи не влияют на активность препарата Рабевита®, но рекомендуемое время приема препарата способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения.
При отсутствии эффекта лечения в течение первых трех дней необходима консультация специалиста. Максимальный курс лечения без консультации врача – 14 дней.

Побочное действие
Исходя из опыта клинических исследований можно сделать вывод, что препарат Рабевита® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты, в целом слабо выраженные или умеренные, носят преходящий характер.
При приеме рабепразола в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек.
Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:
очень частые (≥ 1/10),
частые (≥ 1/100 и < 1/10),
нечастые (≥ 1/1 000 и < 1/100),
редкие (≥ 1/10 000 и < 1/1 000),
очень редкие (< 1/10 000), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны иммунной системы:
редко – острые системные аллергические реакции.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
редко – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:
редко – гипомагниемия.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных ферментов,
редко – гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
очень редко – интерстициальный нефрит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
редко - буллезные высыпания, крапивница
очень редко - мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.
Нарушения со стороны костно-мышечной системы:
редко – миалгия, артралгия.
Нарушения со стороны репродуктивной системы:
очень редко – гинекомастия.
Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола не наблюдалось.
Согласно данным постмаркетинговых наблюдений при приеме ИПП возможно увеличение риска возникновения переломов, подострой кожной красной волчанки и железистых полипов дня желудка. Редкие сообщения о печеночной энцефалопатии были получены у пациентов с циррозом.

Передозировка
Симптомы
Данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не зарегистрировано.

Лечение
Специфический антидот для препарата Рабевита® неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы крови и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Система цитохрома 450
Рабепразол, как и другие ИПП, метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.
Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что рабепразол не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома Р450 – варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом (независимо от того, метаболизируют ли пациенты диазепам усиленно или слабо).

Было проведено исследование комбинированной терапии с антибактериальными препаратами. В данном четырехстороннем перекрестном исследовании участвовали 16 здоровых добровольцев, которые получали 20 мг рабепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина или комбинацию этих трех препаратов (РАК – рабепразол, амоксициллин, кларитромицин). Показатели AUC и C_{max} для

кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и C_{max} для рабепразола увеличивались на 11 % и 34 % соответственно, а для 14-гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и C_{max} увеличивались на 42 % и 46 % соответственно, для комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Данное увеличение показателей воздействия для рабепразола и кларитромицина не было признано клинически значимым.

Взаимодействия вследствие ингибирования секреции желудочного сока
Рабепразол обеспечивает устойчивое и продолжительное подавление секреции желудочного сока. Таким образом, может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом абсорбция кетоконазола уменьшается на 30 %, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22 %. Следовательно, для некоторых пациентов следует проводить наблюдение для решения вопроса о необходимости корректировки дозы при одновременном приеме рабепразола с кетоконазолом, дигоксином или другими лекарственными препаратами, для которых абсорбция зависит от pH.

Атазанавир
При одновременном приеме атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг с омепразолом (40 мг 1 раз в сутки) или атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг 1 раз в сутки) здоровыми добровольцами наблюдалось существенное снижение воздействия атазанавира. Абсорбция атазанавира зависит от pH. Хотя одновременный прием с рабепразолом не изучался, схожие результаты ожидаются также для других ИПП. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ИПП, включая рабепразол.

Антацидные средства
В клинических исследованиях антацидные вещества применялись совместно с рабепразолом. Клинически значимые взаимодействия рабепразола с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдались.

Прием пищи
В клиническом исследовании в ходе приема рабепразола с обедненной жирами пищей клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Прием рабепразола одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлять всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются.

Циклоспорин
Эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC50 62 мкмоль, т.е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций.

Метотрексат
Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа, можно предположить, что одновременный прием ИПП и метотрексата (особенно в высоких дозах) может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличению периода его полувыведения. Тем

не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ИПП не проводилось.

Влияние на результаты лабораторных исследований
Применение ИПП приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Повышенный уровень CgA может привести к ошибочной интерпретации результатов лабораторных исследований на наличие нейроэндокринной опухоли. Во избежание этого влияния применение препарата Рабевита® должно быть временно прекращено, по крайней мере за 14 дней до оценки уровня CgA; возможность повторения теста следует рассмотреть в случае, если исходный уровень CgA является высоким.

Особые указания
Ответ пациента на терапию рабепразолом не исключает наличия злокачественных новообразований в желудке.
Таблетки препарата Рабевита® не следует разжевывать или измельчать. Таблетки следует проглатывать целиком. Установлено, что время суток и 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 при применении рабепразола от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Рабевита® пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. AUC рабепразола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых лиц.
Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррекция дозы препарата Рабевита® не требуется.

Гипомагниемия
При лечении ИПП на протяжении по крайней мере 3 месяцев в редких случаях были отмечены случаи симптоматической или бессимптомной гипомагниемии. В большинстве случаев эти сообщения поступали через год после проведения терапии. Серьезные побочные явления включали тетанию, аритмию и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение по поводу гипомагниемии, включающее заместительную терапию препаратами магния и отмену терапии ИПП. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ИПП с такими препаратами, как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать уровень магния до начала лечения ИПП и в период лечения.
Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Рабевита® другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H_2-рецепторов или ИПП.

Переломы костей
Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ИПП может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск возникновения 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

(особенно в высоких дозах), может приводить к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличению периода полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridium difficile
Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска развития желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, вызванные *Clostridium difficile.*

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)
Имеются сообщения о случаях развития ПККВ на фоне терапии ИПП. Если поражения кожи появляются, особенно на участках кожи, подвергавшихся воздействию прямых солнечных лучей, и сопровождаются артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, медицинский работник должен принять решение о прекращении терапии рабепразолом. Возникновение ПККВ при предыдущей терапии ИПП может увеличить риск возникновения ПККВ при приеме других ИПП.

Железстые полипы дна желудка
Длительное применение ИПП, включая рабепразол, по всей видимости, связано с повышенным риском возникновения железистых полипов дна желудка. Большинство железистых полипов дна желудка протекают бессимптомно. Пациенты с крупными или изъязвленными полипами могут подвергаться риску развития желудочно-кишечных кровотечений или непроходимости тонкого кишечника. Дозировка и продолжительность терапии ИПП для таких пациентов должны быть минимальными.
Пациентам, принимающим препарат Рабевита® для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги) без рецепта, следует обратиться к врачу в следующих случаях:
• применение средств для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения в течение 4 недель и более,
• появление новых симптомов или изменение ранее наблюдавшихся симптомов у пациентов в возрасте более 55 лет,
• в случае непреднамеренного уменьшения массы тела, развития анемии, желудочно-кишечных кровотечений, дисфагии, боли при глотании, постоянной рвоты или рвоты с кровью и содержимым желудка, случаи язвы желудка или операций на желудке в анамнезе, желтухи и т.д. (в том числе, нарушения функции печени и почек).
Пациенты, длительное время страдающие от повторяющихся симптомов нарушения пищеварения или изжоги, должны регулярно наблюдаться у врача. Пациенты в возрасте более 55 лет, ежедневно принимающие безрецептурные препараты для устранения симптомов изжоги и нарушения пищеварения, должны проинформировать об этом своего лечащего врача.
Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Рабевита® другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H_2-рецепторов или ИПП.
При применении других препаратов пациентам следует проконсультироваться с фармацевтом или врачом перед началом терапии препаратом Рабевита®, отпускаемым без рецепта.
Пациенты должны сообщить врачу перед началом применения препарата Рабевита®, отпускаемого без рецепта, если им назначено эндоскопическое исследование.
Следует избегать приема препарата Рабевита® перед проведением мочевинного дыхательного теста.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени должны обратиться к врачу перед началом терапии препаратом Рабевита®, отпускаемым без рецепта, для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что препарат Рабевита® оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска
Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.
По 7 таблеток помещают в Al/Al-блистер.
По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.
По 14 таблеток помещают в Al/Al-блистер.
По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска
Отпускают без рецепта.

Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата
АО «Адамед Фарма».
ул. М. Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша.

Производитель
Лабораториос Ликонса С.А., Испания.
Авенида Миралькампо, 7, Полигоно Индустриаль Миралькампо, 19200 Асукека-де-Энарес (Гвадалахара), Испания.

Организация, принимающая претензии потребителей
ООО «Адамед Раша».
125047, г. Москва, Лесной 4-й пер, дом № 4,
тел.: (495) 225-86-26.

Генеральный директор ООО «Адамед Раша» Соловьев Н.Ю.