

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАБЕЛОК®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Рабелок®

Международное непатентованное наименование: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав:

В 1 таблетке содержится:

Действующее вещество: рабепразол натрия 10 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 44,50 мг; магния оксид 40,0 мг; гипролоза 2,5 мг; целлюлоза микрокристаллическая 10,0 мг; крахмал 10,0 мг; кармеллоза 10,0 мг; тальк 1,5 мг; магния стеарат 3,0 мг; кремния диоксид коллоидный 1,5 мг.

Оболочка: гипромеллоза 4,75 мг; пропиленгликоль 0,75 мг;

Кишечнорастворимая оболочка: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (тип С) (1:1) 6,975 мг; полисорбат 80 0,1045 мг; дибутилфталат 1,0450 мг; натрия гидроксид 0,0595 мг; краситель железа оксид желтый 0,3915 мг; тальк 2,815 мг; титана диоксид 0,605 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности; препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Рабепразол относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования H^+/K^+ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. H^+/K^+ АТФаза представляет собой белковый комплекс, который функционирует как протонная помпа,

таким образом, рабепразол является ингибитором протонной помпы 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 натрия не обладает антихолинергическими свойствами.

Антисекреторное действие

После перорального приема 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 намного превышает предсказуемое 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

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразола ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме 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 атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол (10 мг/день или 20 мг/день) продолжительностью до 1 года, частота гиперплазии была низкой и сравнимой с таковой для омепразола (20 мг/кг). Не был зарегистрирован ни один случай аденоматозных изменений или карциноидных опухолей, наблюдавшихся у крыс.

Другие эффекты

Системные эффекты рабепразола в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано,

что рабепразол при пероральном приеме 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

Абсорбция

Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника, и его пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы в 20 мг. Изменение пиковых концентраций в плазме ($C_{\max}$) 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 абсорбцию 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 однократной пероральной дозы 20 мг ^{14}C -меченного рабепразола неизмененного препарата в моче найдено 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/1,73м²), 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 день, хотя AUC удвоена и C_{max} увеличена на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего пола.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов элиминация рабепразола несколько замедлена. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у пожилых лиц 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 «быстрых метаболизаторов», в то время как C_{max} увеличивается на 40%.

Показания к применению

Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в т.ч. симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, кислая отрыжка).

Противопоказания

Индивидуальная повышенная чувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет. Исследования репродуктивности 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. Рабелок® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода.

Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Рабелок® нельзя назначать кормящим женщинам.

Способ применения и дозы

Внутрь, в дозе 10 мг один раз в сутки.

Таблетки препарата Рабелок® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Рекомендуется прием препарата утром, перед приемом пищи. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола, но рекомендуемое время приема таблеток Рабелок® способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения.

При отсутствии эффекта в течение первых трех дней лечения необходим осмотр специалиста. Максимальный курс лечения без консультации врача - 14 дней.

Побочное действие

Исходя из опыта клинических исследований, можно сделать вывод, что рабепразол 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 часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), 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 печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов, редко - гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит, частота неизвестна - эректильная дисфункция, риск развития острого тубулоинтерстициального нефрита (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - буллезные высыпания, крапивница, очень редко - мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко - гинекомастия.

Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола не наблюдалось. Согласно данным пострегистрационных наблюдений при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно увеличению риска возникновения переломов, подострой кожной красной волчанки и железистых полипов дна желудка (см. раздел «Особые указания»). Редкие сообщения о печеночной энцефалопатии были получены у пациентов с циррозом.

Передозировка

Симптомы. Сведения о передозировке минимальны. Сообщалось о приеме рабепразола в дозе 60 мг 2 раза в сутки и 160 мг однократно. Побочные эффекты были минимальны и не требовали медицинского вмешательства.

Лечение. Специфический антидот неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы и поэтому слабо выводится при диализе.

При передозировке необходимо проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Система цитохрома 450

Рабепразол, как и другие ингибиторы протонной помпы, метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

Исследования на здоровых добровольцах 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 увеличились на 11% и 34% соответственно, а для 14-гидрокси-кларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и $C_{\max}$ увеличились 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 осуществляет 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 должно проводиться 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 день) или с атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг 1 раз в день) 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 ингибиторов протонной помпы. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонной помпы, 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 IC_{50} 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 (прежде всего в высоких дозах) может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период 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 Рабелок® должно быть временно прекращено, по крайней мере за 14 дней до оценки уровня CgA; повторение 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 Рабелок® нельзя разжевывать или

измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола.

Пациенты с нарушением функции печени

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов рабепразола от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении рабепразола пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC) рабепразола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррективка дозы препарата Рабелок® не требуется.

Гипомагниемия

При лечении ингибиторами протонной помпы на протяжении по крайней мере 3 месяцев в редких случаях были отмечены случаи симптоматической или асимптоматической гипомагниемии. В большинстве случаев эти сообщения поступали через год после проведения терапии. Серьезными побочными явлениями были тетания, аритмия и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающей замещение магния и отмены терапии ингибиторами протонной помпы. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ингибиторы протонной помпы с препаратами, такими как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать уровень магния до начала лечения ингибиторами протонной помпы и в период лечения.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Рабелок® другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H₂ рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Переломы костей

Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск 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 (прежде всего в высоких дозах) может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridioides difficile.

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Clostridioides difficile*.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Имеются сообщения о случаях ПККВ при терапии ИПП. Если поражения кожи появляются, особенно на участках кожи, подвергшихся 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.

Железистые полипы дна желудка

Длительное использование ИПП, включая рабепразол, по всей видимости, связано с повышенным риском возникновения железистых полипов дна желудка. Большинство железистых полипов дна желудка бессимптомны. Пациенты с крупными или изъязвленными полипами могут подвергаться риску желудочно-кишечных кровотечений или тонкокишечной непроходимости. Дозировка и продолжительность терапии ИПП для таких пациентов должны быть минимальными.

Пациентам, принимающим препарат Рабелок® 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,
- случаи ненамеренного уменьшения массы тела, анемии, кровотечений в желудочно-кишечном тракте, 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 т. ч. нарушение 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 снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения, должны проинформировать об этом своего лечащего врача.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Рабелок® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При применении других препаратов пациентам следует проконсультироваться с фармацевтом или врачом перед началом терапии препаратом Рабелок®, отпускаемым без рецепта.

Пациенты должны сообщить врачу перед началом применения препарата Рабелок® без рецепта, если им назначено эндоскопическое исследование.

Следует избегать приема препарата Рабелок® перед проведением мочевиного дыхательного теста.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг.

14 таблеток в блистер (контурную ячейковую упаковку) из формовочной пленки (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ)) и фольги алюминиевой. По 1 или 2 блистера (контурной ячейковой упаковки), помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают без рецепта.

Производитель

«Кадила Фармасьютикалз Лимитед»

Кадила Корпорейт Кампус, Саркедж-Дхолка Роуд, Бхат, Ахмедабад – 382210, Гуджарат, Индия.

Адрес места производства

Участок № 1389, Трасад Роуд, Дхолка - 382225, район: Ахмедабад, штат Гуджарат, Индия

Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka - 382225, District: Ahmedabad, Gujarat state, India.

Претензии потребителей направлять в адрес Представительства фирмы в РФ:

117198, г. Москва, Ленинский проспект 113/1, офис 705С.

Тел.: (495) 937-57-36, факс: (495) 937-57-38.

«Логотип компании» на английском языке

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАБЕЛОК®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Рабелок®

Международное непатентованное наименование: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав:

В 1 таблетке содержится:

Действующее вещество: рабепразол натрия 20 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 89,0 мг; магния оксид 80,0 мг; гипролоза 5,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая 20,0 мг; крахмал 20,0 мг; кармеллоза 20,0 мг; тальк 3,0 мг; магния стеарат 6,0 мг; кремния диоксид коллоидный 3,0 мг.

Оболочка: гипромеллоза 9,5 мг; пропиленгликоль 1,5 мг;

Кишечнорастворимая оболочка: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (тип С) (1:1) 13,95 мг; полисорбат 80 0,209 мг; дибутилфталат 2,090 мг; натрия гидроксид 0,119 мг; краситель железа оксид желтый 0,783 мг; тальк 5,63 мг; титана диоксид 1,210 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности; препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Рабепразол относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования H^+/K^+ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. H^+/K^+ АТФаза представляет собой белковый комплекс, который функционирует как протонная помпа,

таким образом, рабепразол является ингибитором протонной помпы 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 перорального приема 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 намного превышает предсказуемое 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

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразола ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме 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 атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол (10 мг/день или 20 мг/день) продолжительностью до 1 года, частота гиперплазии была низкой и сравнимой с таковой для омепразола (20 мг/кг). Не был зарегистрирован ни один случай аденоматозных изменений или карциноидных опухолей, наблюдавшихся у крыс.

Другие эффекты

Системные эффекты рабепразола в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано,

что рабепразол при пероральном приеме 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

Абсорбция

Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника, и его пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 3,5 ч после приема дозы в 20 мг. Изменение пиковых концентраций в плазме ($C_{\max}$) 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 абсорбцию 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 однократной пероральной дозы 20 мг ^{14}C -меченного рабепразола неизмененного препарата в моче найдено 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/1,73м²), 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 день, хотя AUC удвоена и C_{max} увеличена на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего пола.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов элиминация рабепразола несколько замедлена. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у пожилых лиц 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 «быстрых метаболизаторов», 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 состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией.

В составе комбинированной терапии:

- эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью.

Противопоказания

Индивидуальная повышенная чувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, детский возраст от 12 до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет. Исследования репродуктивности 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. Рабелок® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода.

Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Рабелок® нельзя назначать кормящим женщинам.

Способ применения и дозы

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

При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. 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 один раз в день. 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 эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. 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 один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента.

При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита
рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день.

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 один раз в день по требованию.

Для лечения синдрома Золлингера-Элисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза - 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для некоторых пациентов дробное дозирование препарата является предпочтительным. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости. У некоторых пациентов с синдромом Золлингера-Элисона длительность лечения рабепразолом составляла до одного года.

Для эрадикации Helicobacter pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день 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 Рабелок® 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 день 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 рабепразол 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 часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), 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 печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов, редко - гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит, частота неизвестна - эректильная дисфункция, риск развития острого тубулоинтерстициального нефрита (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - буллезные высыпания, крапивница, очень редко - мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко - гинекомастия.

Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола не наблюдалось.

Согласно данным постмаркетинговых наблюдений при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно увеличении риска возникновения переломов, подострой кожной красной волчанки и железистых полипов дна желудка (см. раздел «Особые указания»).

Редкие сообщения о печеночной энцефалопатии были получены у пациентов с циррозом.

Передозировка

Симптомы. Сведения о передозировке минимальны. Сообщалось о приеме рабепразола в дозе 60 мг 2 раза в сутки и 160 мг однократно. Побочные эффекты были минимальны и не требовали медицинского вмешательства.

Лечение. Специфический антидот неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы и поэтому слабо выводится при диализе.

При передозировке необходимо проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Система цитохрома 450

Рабепразол, как и другие ингибиторы протонной помпы, метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 - 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 увеличились на 11% и 34% соответственно, а для 14-гидрокси-кларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и $C_{\max}$ увеличились 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 осуществляет 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 должно проводиться 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 день) или с атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг 1 раз в день) 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 ингибиторов протонной помпы. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонной помпы, 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 IC_{50} 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 (прежде всего в высоких дозах) может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период 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 Рабелок® должно быть временно прекращено, по крайней мере за 14 дней до оценки уровня CgA; повторение 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 Рабелок® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола.

Пациенты с нарушением функции печени

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов рабепразола от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC) рабепразола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

При назначении препарата Рабелок® пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

Пациентам с нарушениями функции почек коррективировка дозы препарата Рабелок® не требуется.

Гипомагниемия

При лечении ингибиторами протонной помпы на протяжении по крайней мере 3 месяцев в редких случаях были отмечены случаи симптоматической или асимптоматической гипомагниемии. В большинстве случаев эти сообщения поступали через год после проведения терапии. Серьезными побочными явлениями были тетания, аритмия и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающей замещение магния и отмены терапии ингибиторами протонной помпы. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ингибиторы протонной помпы с препаратами, такими как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать уровень магния до начала лечения ингибиторами протонной помпы и в период лечения.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Рабелок® другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H₂-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Переломы костей

Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск 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 (прежде всего в высоких дозах) может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridioides difficile.

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Clostridioides difficile*.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Имеются сообщения о случаях ПККВ при терапии ИПП. Если поражения кожи появляются, особенно на участках кожи, подвергшихся 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.

Железистые полипы дна желудка

Длительное использование ИПП, включая рабепразол, по всей видимости, связано с повышенным риском возникновения железистых полипов дна желудка. Большинство железистых полипов дна желудка бессимптомны. Пациенты с крупными или изъязвленными полипами могут подвергаться риску желудочно-кишечных кровотечений или тонкокишечной непроходимости. 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 Рабелок® оказывает влияние на способность

управлять транспортными средствами, механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг.

14 таблеток в блистер (контурную ячейковую упаковку) из формовочной пленки (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ)) и фольги алюминиевой. По 1 или 2 блистера (контурной ячейковой упаковки), помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

«Кадила Фармасьютикалз Лимитед»

Кадила Корпорейт Кампус, Саркедж-Дхолка Роуд, Бхат, Ахмедабад – 382210, Гуджарат, Индия.

Адрес места производства

Участок № 1389, Трасад Роуд, Дхолка - 382225, район: Ахмедабад, штат Гуджарат, Индия
Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka - 382225, District: Ahmedabad, Gujarat state, India.

Претензии потребителей направлять в адрес Представительства фирмы в РФ:

117198, г. Москва, Ленинский проспект 113/1, офис 705С.

Тел.: (495) 937-57-36, факс: (495) 937-57-38.

«Логотип компании» на английском языке