

ВЕРАБЕЗ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торговое название
Верабез

Международное непатентованное наименование
Рабепразол

Лекарственная форма
Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций

Состав
Каждый флакон содержит:
Активное вещество: Рабепразол натрия - 20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, гидроксид натрия, вода для инъекций

Описание

Лиофилизированная масса в виде лепешки белого цвета в 10 мл прозрачном, отлитом в форму, стеклянном флаконе (USP типа III), закупоренном резиновой пробкой, обкатанным алюминиевым колпачком с 20 мм предохранительной крышечкой алого красного цвета, маркированным и упакованным вместе с вкладышем в печатной монокоробке.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса. Ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

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

Влияние на уровень гастрина в плазме: в ходе клинических исследований пациенты принимали 10 или 20 мг рабепразола натрия 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 энтерохромаффинно-подобные клетки: при исследовании образцов биопсии желудка человека из области антрума и дна желудка 500 пациентов, получающих рабепразол натрия или препарат сравнения в течение 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромаффинно-подобных клеток, степень выраженности гастрита, частота атрофического гастрита, кишечная метаплазия или распространения инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

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

Другие эффекты: применение препарата в дозе 20 мг в сутки в течение 2 недель не влияет на функцию щитовидной железы, метаболизм углеводов, концентрацию в крови паратгормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, ФСТ, ЛТ, СТТ, ренина, альдостерона.

Фармакокинетика

После в/в введения действие рабепразола развивается за протяжении 1 часа и достигает максимума через 2-4 часа. Биодоступность при в/в введении – 100%.

Распределение

Связь с белками плазмы около 97%.

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

Метаболизм и выведение

Рабепразол интенсивно метаболизируется в печени. Тиазофил и сульфоновое производное являются первичными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме. Оба метаболита не обладают значимой антисекреторной активностью. Другие метаболиты – сульфон, диметилтиоэфир и конъюгат меркаптуровой кислоты присутствуют в низких концентрациях. Исследования *in vitro* показали, что рабепразол метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 до сульфенового производного и CYP2C19 – до десметилрабепразола. Тиазофил образуется путём неферментного превращения рабепразола. Известно, что CYP2C19 имеет генетический полиморфизм вследствие его дефицита в некоторых субпопуляциях (3-5% – у европеоидов, 17-20% – у монголоидной расы). Метаболизм рабепразола у таких пациентов замедлен.

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

У пациентов с печёночной недостаточностью AUC увеличивается в 2 раза, максимальная концентрация (C_{max}) – на 60%. У пациентов со стабильной почечной недостаточностью в терминальной стадии, которым необходим поддерживающий гемодиализ (клиренс креатинина <5мл/мин/1,73м²), выведение рабепразола натрия схоже с таковым для здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем T_{1/2} рабепразола составлял 0,82 часов у здоровых добровольцев, 0,95 часов у пациентов во время гемодиализа и 3,6 часов после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с замедленным метаболизмом CYP2C19 после 7 дней приёма рабепразола в дозе 20 мг в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а C_{max} в 1,6 раза.

Показания к применению

Верабез для в/в введения показан в качестве альтернативы пациентам, для которых пероральная терапия не является возможным:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в т. ч. с кровотечением или тяжёлым эрозивным поражением), а также пептическая язва анатомоза;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ, в т. ч. длительная поддерживающая терапия;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией;

- в составе комплексной терапии: эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или хроническим гастритом;
- стресс-индуцированное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в критических состояниях.

Противопоказания

• гиперчувствительность к компонентам препарата (в т. ч. замещённым бензимидазолам).

• острорезультельность

- почечная/печеночная недостаточность;
- детский и пожилой возраст;
- период лактации.

Способ применения и дозы

Вводят только в/в – струйно или капельно.

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

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

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

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

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

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

Применения в особых клинических случаях

У больных с тяжёлой печёночной/почечной недостаточностью дозу следует скорректировать.

Побочные действия

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

Аллергические реакции: нечасто – сыпь, эритема; редко – зуд, потливость, буллезная сыпь, реакции повышенной чувствительности (включает в себя отёк лица, снижение АД, одышку); острые системные аллергические реакции; очень редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная экссудативная эритема (в т. ч. злокачественная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона).

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

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

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

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

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

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

Со стороны органов чувств: редко – расстройство зрения.

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

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

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

Особые указания

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

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

Применение при беременности и лактации

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

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

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

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

Лекарственные взаимодействия

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

Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 – варфаринном, фенитоном, теодиламином и диазепамом (независимо от того, метаболизируют ли пациенты диазепам усиленно или слабо).

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

Не рекомендуется одновременный приём с атазанавиром (может наблюдаться снижение воздействия атазанавира). 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 20 дней приёма 20 мг рабепразола.

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

Передозировка

Нет сведений о передозировке препаратом.

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов.

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

Форма выпуска и упаковка

20 мг лиофилизата для приготовления раствора для инъекций в 10 мл флаконе.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения

Vegapharm LLP
Astra House, Arklow Road,
London, SE14 6EB, UK (Великобритания)



United Biotech (P) Ltd.
Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,
District Solan (H.P.) 174101, India (Индия)

Адрес организации, принимающей на территории Кыргызской Республики претензии от потребителей по качеству продукции (товара)
ОсОО «Аман Фарм» г. Бишкек, Республика Кыргызстан, ул. Тыныстанова дом 4а, кв. 11,
E-mail: aman.pharm.12@gmail.com