

ВЕРАБЕЗ

«ОДОБРЕНО»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
Государственное унитарное предприятие
«Государственный центр экспертизы и
стандартизации лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и
медицинской техники»
23.03.2016г. №17

Инструкция по медицинскому применению

Торговое название препарата: Верабез

Действующее вещество (МНН): рабепразол натрия

Лекарственная форма: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 20 мг

Состав:

1 флакон содержит:

активное вещество: рабепразол натрия 20 мг.
вспомогательные вещества: маннитол, натрия гидроксид, вода для инъекций

Описание: Лيوфилизированная масса в виде лепешки белого цвета в 10 мл прозрачном, отлитом в форму, стеклянном флаконе (USP типа III), закупоренном резиновой пробкой, обкатанным алюминевым колпачком с 20 мм предохранительной крышкой алого крашного цвета, маркированной и упакованной вместе с вкладышем в печатной моно коробке.

Фармакотерапевтическая группа: противоязвенное средство, ингибитор протонного насоса.

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоязвенное средство, ингибитор H⁺-K⁺-АТФ-азы (протонного насоса). Рабепразол натрия относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Механизм действия связан с угнетением фермента H⁺-K⁺-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 кислотною 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 внутривенного (в/в) инфузионного введения рабепразола. Благодаря этому активизирующая под влиянием циркадных ритмов (ацетилхолин) 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 энтерохромафинно-подобные клетки: при исследовании образцов биопсии желудка человека из области антрума и дна желудка 500 пациентов, получавших рабепразол натрия или препарат сравнения в течение 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинно-подобных клеток, степень выраженности гастрита, частота атрофического гастрита, кишечная метаплазия или распространения инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

В исследовании in vitro показали, что рабепразол метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A до сульфенового производного и CYP2C19 – до десметилрабепразола. Тиозфир образуется путём неферментного превращения рабепразола. Известно, что CYP2C19 имеет генетический полиморфизм вследствие его дефицита в некоторых субпопуляциях (3-5% – у европейской расы, 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 тиозфира карбоновой кислоты, а также в виде конъюгатов и метаболитов меркаптуровой кислоты, оставшаяся часть выводится через кишечник.

Фармакокинетика

После в/в введения действие рабепразола развивается на 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. Тиозфир и сульфеновое производное являются первичными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме. Оба метаболита не обладают значимой антисекреторной активностью. Другие метаболиты – сульфен, диметилтиозфир и конъюгат меркаптуровой кислоты присутствуют в низких концентрациях. Исследования in vitro показали, что рабепразол метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A до сульфенового производного и CYP2C19 – до десметилрабепразола. Тиозфир образуется путём неферментного превращения рабепразола. Известно, что CYP2C19 имеет генетический полиморфизм вследствие его дефицита в некоторых субпопуляциях (3-5% – у европейской расы, 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 тиозфира 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. Кумуляция рабепразола не отмечалась.

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);
- гастрозофагеальная 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.

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) объёмом 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 Верабеза.

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. Неиспользованный 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 >1/10 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, буллёзная 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, гепатит, 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 постмаркетинговых 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, гипомagnesемия; очень редко – гипонатриемия.

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

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата (в т. ч. замещённым бензимидазолам).

С осторожностью: почечная/печёночная недостаточность; детский и пожилой возраст; период лактации.

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 кетоназола на 33% в плазме 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 (СУР450) в печени. В исследованиях in vitro на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами СУР2С19 и СУР3А4. Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 – варфарин, фенитоин, теофиллином и диазепамом (независимо от того, метаболизируются пациенты диазепам усиленно или слабо).

Концентрация рабепразола и активного метаболита кларитромицина в плазме при одновременном применении увеличивается 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}.

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 предполагаемая 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.

Передозировка

Нет сведений о передозировке препаратом.

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов.

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

Форма выпуска

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

Вторичная упаковка: Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке

Условия хранения

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

Срок годности

2 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец торговой марки

и регистрационного удостоверения

VEGAPHARM LIFE SCIENCES PVT. LTD

Индия

Производитель:

«United Biotech (P) Ltd»,

Индия.



Адрес организации, принимающей комментарии от потребителей по качеству продукции на территории Республики Узбекистан:
ООО "Ameliya Parn Service",
ул. Ойбек, 36, Мирабдский р-он, 100015,
г. Ташкент, Узбекистан,
тел/факс: +998 71 150 50 81, +99871 150 50 82.
e-mail: ameliyapharm@gmail.com