

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

УТВЕРЖДЕНО
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «30» января 2024г.
NN071104, NN071105

Торговое наименование
Верабез

Международное непатентованное название
Рабепразол

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг, 20 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности. Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (gastro-esophageal reflux disease – GORD). Протонового нососа ингибиторы. Рабепразол
Код АТХ: A02BC04

Показания к применению

- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения
- доброкачественная язвенная болезнь желудка в стадии обострения
- симптоматическая эрозивная или язвенная формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)
- длительное поддерживающее лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (поддерживающая терапия ГЭРБ)
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от умеренной до тяжелой степени (симптоматическая терапия ГЭРБ)
- синдром Золлингера-Эллисона
- уничтожения бактерии *Helicobacter Pylori* у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания

- гиперчувствительность к рабепразолу натрия, замещенным бензимидазолом или к любому из вспомогательных веществ
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Не применять.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Эффекты действия, связанные с угнетением выработки кислоты желудка
Рабепразола натрий вызывает глубокое и длительное угнетение выработки желудочной кислоты. Может отмечаться взаимодействие с соединениями, всасывание которых зависит от уровня pH (мера определения кислотности водных растворов). Одновременное применение рабепразола натрия с противогрибковыми препаратами (флюконазолом или итраконазолом) может привести к значительному ослаблению их действия, поэтому может потребоваться наблюдение за отдельными пациентами для определения необходимости коррективы дозы.

Антициды

В клинических испытаниях антициды применялись одновременно с рабепразолом, их взаимодействия не отмечалось. В ходе специального исследования, не наблюдалось взаимодействия препарата Верабез с жидкими лекарственными формами антицидов.

Атазанавир

Одновременное применение у здоровых добровольцев атазанавира 300 мг/атазанавира 100 мг с омепразолом (40 мг один раз в день) или атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг один раз в день), привело к значительному снижению действия атазанавира. Всасывание атазанавира зависит от уровня pH. Хотя это и не изучали, аналогичные результаты ожидаются и с другими ингибиторами протонной помпы (ИПП), поэтому ИПП, включая рабепразол, не следует назначать одновременно с атазанавиром.

Метотрексат

Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных результатов популяционных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа, можно предположить, что одновременное применение препарата Верабез с метотрексатом может повысить уровни метотрексата и/или его метаболита (вещества, образующиеся в процессе обмена веществ) гидроксиметотрексата в сыворотке крови. Тем не менее, специальные исследования взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводились.

Специальные предупреждения

Положительная динамика симптомов заболевания при лечении препаратом Верабез не исключает наличия злокачественных новообразований желудка или пищевода, поэтому перед началом приема препарата Верабез необходимо проведение обследования на отсутствие злокачественных новообразований.

Пациенты, получающие длительную терапию препаратом (особенно, более одного года) должны регулярно проходить обследование. Нельзя исключать риск перекрестных аллергических реакций с другими препаратами данной группы (ингибиторами протонной помпы) или замещенными бензимидазолами.

Таблетки Верабез необходимо проглатывать целиком, их нельзя разжевывать или разламывать, измельчать. Имеются сообщения из постмаркетингового опыта применения рабепразола, о развитии дискризис крови (бледное состояние крови, в результате которого происходит увеличение или уменьшение форменных элементов крови, в данном случае тромбоцитопения и нейтропения).

В большинстве случаев не удавалось найти другие возможные причины этих состояний, обычно это не вызывало осложнений и проходило после отмены препарата. В клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового применения рабепразола отмечалось изменение показателя ферментов печени. В большинстве случаев, не удавалось найти другие возможные причины развития этих состояний, обычно они не вызывали осложнений и проходили после отмены рабепразола.

В исследовании у пациентов с лёгкими или умеренными нарушениями функции печени не было отмечено существенных проблем, связанных с безопасностью применения рабепразола, по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту. Так как отсутствуют клинические данные о применении рабепразола у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени, врач следует быть осторожным при первом назначении препарата Верабез таким пациентам. Одновременное применение атазанавира с препаратом Верабез не рекомендуется.

Clostridium difficile

Лечение ингибиторами протонной помпы, включая рабепразол может повышать риск развития желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Почечная недостаточность

На основании обзора доступных данных научной медицинской литературы, спонтанных сообщений, а также с учетом вероятного механизма действия, Комитет оценил причинно-следственную связь между применением рабепразол-содержащих лекарственных препаратов и риском развития острого тубулоинтерстициального нефрита, который может прогрессировать в форме формы почвредения почек, как возможно.

При приеме рабепразола может возникнуть острое воспаление почек (острый тубулоинтерстициальный нефрит - ОТИН), который может развиваться во время терапии рабепразолом на любом этапе лечения (см. раздел «Нежелательные реакции»), признаки и симптомы которого могут включать уменьшение объема мочи или появление крови в моче и/или реакции гиперчувствительности, такие как лихорадка, сыпь и тугоподвижность суставов. Острый тубулоинтерстициальный нефрит может прогрессировать до почечной недостаточности.

Если у вас развились такие симптомы, необходимо немедленно прекратить прием рабепразола, сообщить об этом своему лечащему врачу и начать соответствующее лечение.

Пациенты с гипомагниемией

При применении в течение, как минимум, трех месяцев (чаще более одного года), сообщалось о случаях клинически выраженного снижения уровня магния в крови. Снижения уровня магния в крови может проявляться в виде усталости, тетании (состояние, обусловленное дефицитом минеральных веществ и проявляющееся болезненными судорогами мышц конечностей, головосвяз, жевательной и mimической мускулатуры лица), угнетения сознания, головокружения, судорог, нарушения сердечного ритма (желудочковая аритмия), но иногда может протекать без явных симптомов и незаметно. У большинства пациентов снижение уровня магния в крови требовало проведения заместительной терапии и прекращения приема ингибиторов протонной помпы. При появлении таких симптомов, необходимо срочно обратиться к лечащему врачу. Пациенты, принимающие ингибиторы протонной помпы продолжительно или в комбинации с некоторыми лекарственными препаратами, такими как диуретики или препараты, способными вызвать снижение уровня магния (например, мочегонные), нуждаются в контроле уровня магния до начала лечения ингибиторами протонной помпы, а также регулярно в период лечения.

Переломы

Проведенные исследования показали, что применение ингибиторов протонной помпы может сопровождаться повышенным риском (на 10-40%) развития переломов бедренной кости, костей запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или если имеются другие факторы риска. Кроме это отмечалось при применении больших доз и длительного лечения (более 1 года). Частично это повышение может быть связано с другими факторами риска. Пациентам, имеющим риск развития остеопороза должно проводиться лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, они должны получать необходимое количество витамина D и кальция.

Одновременное применение рабепразола с метотрексатом

Одновременное применение ингибиторов протонной помпы с метотрексатом (чаще в высоких дозах) может повышать уровни метотрексата и/или его метаболита (вещество, образующееся в процессе обмена веществ) в сыворотке крови и увеличить риск полувыведения, что может привести к токсичности метотрексата. При назначении высоких доз метотрексата, у некоторых пациентов может быть рассмотрен вопрос о временной отмене препарата Верабез.

Влияние на всасывание витамина B12

Препарат Верабез, как и другие лекарственные препараты, блокирующие выработку соляной кислоты в желудке, в связи с гипохлоргидрией (пониженная выработка соляной кислоты в желудке) или ахлогидрией (отсутствие свободной соляной кислоты в желудке), может уменьшать всасывание **витамина B12** (цианокобаламина), особенно при длительном лечении или при появлении соответствующих клинических симптомов у пациентов со сниженными запасами витамина в организме или наличием факторов риска по снижению всасывания витамина B12.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Ингибиторы протонной помпы очень редко могут вызвать развитие **подострой кожной красной волчанки (ПККВ)**. При появлении изменений на коже (особенно на открытых, незащищенных от солнца ее участках) и если они также сопровождаются болями в суставах, необходимо немедленно обратиться к врачу для решения вопроса об отмене препарата Верабез. Появление симптомов ПККВ при приеме ингибитора протонной помпы может повлиять на риск развития ПККВ при приеме других препаратов из этой группы.

Влияние на показатели лабораторных исследований

При лечении ингибиторами протонной помпы может отмечаться повышенный уровень хромогранина А (СgA) и этот результат может искажать результаты анализов при **проведении диагностического обследования с целью выявления нейроэндокринных опухолей**. Чтобы избежать этого влияния, лечение препаратом Верабез следует прекратить не менее, чем за 5 дней до измерения СgA. Если после первоначального определения, уровни СgA и гастрина не вернулись к нормальным значениям, измерение следует повторить через 14 дней после прекращения приема ингибиторами протонной помпы.

Применение в педиатрии

Верабез не рекомендуется назначать детям, так как опыт применения препарата в данной возрастной группе отсутствует.

Во время беременности или лактации

Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет. Исследования репродуктивности (воспроизводство потомства), проведенные на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности (плодовитости) или дефектов развития плода, обусловленных применением препарата. Однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер.

Применение препарата Верабез во время беременности противопоказано. Возможность попадания рабепразола натрия в грудное молоко женщин не установлена, а исследований с участием кормящих грудью женщин не проводилось. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, поэтому противопоказано лечение препаратом Верабез в период грудного вскармливания.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Фармакодинамические исследования рабепразола натрия и профиля его нежелательных эффектов из клинических исследований свидетельствуют о небольшой вероятности влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению потенциально опасными механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Рекомендации по применению
Режим дозирования

Взрослые/пожилые пациенты

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и доброкачественная язвенная болезнь желудка в стадии обострения
Рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день, утром. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, у большинства пациентов заживление язвы наступает в течение 4 недель. Однако, некоторым пациентам может потребоваться ещё 4 недели лечения для достижения полного заживления язвы.

У большинства пациентов при доброкачественной язвенной болезни желудка в стадии обострения, заживление наступает в течение 6 недель. Однако, небольшому количеству пациентов для достижения полного заживления язвы может потребоваться ещё 6 недель лечения.

Эрозивная или язвенная формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Рекомендуемая доза препарата Верабез - 20 мг 1 раз в день, внутрь.

Длительность лечения составляет 4-8 недель.

Длительное поддерживающее лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (поддерживающая терапия ГЭРБ)

При **длительной** терапии может применяться **поддерживающая** доза препарата Верабез - 10 или 20 мг 1 раз в день, в зависимости от ответа пациента на лечение.

Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от средней до тяжелой степени (симптоматическая ГЭРБ)

Пациентом с ГЭРБ без эзофагита, рекомендуется принимать внутрь по 10 мг 1 раз в день. Через 4 недели лечения, при отсутствии ответа на лечение, проводится дополнительное обследование. После купирования симптомов, для предупреждения их последующего возобновления, препарат Верабез следует принимать внутрь в дозе 10 мг один раз в день, по требованию.

Синдром Золлингера-Эллисона

Назначенная доза зависит от клинических проявлений заболевания. Рекомендуемая начальная доза препарата Верабез для взрослых составляет 60 мг x 1 раз в день, при необходимости врач может повысить

дозировку до 120 мг в день в зависимости от индивидуальных потребностей пациента или назначать дозировку до 100 мг 1 раз в день. В случае назначения суточной дозы 120 мг, эту дозировку можно разделить на два приема по 60 мг. Длительность лечения определяет лечащий врач.

Уничтожение возбудителя Helicobacter pylori

Для уничтожения *H. pylori* рекомендуются следующие комбинации препаратов курсом 7 дней: препарат Верабез по 20 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день и амоксициллин 1 г 2 раза в день. Длительность лечения: 7 дней.

Если согласно схеме уничтожения *H. Pylori*, прием препаратов должен проводиться один раз в день, препарат Верабез следует принимать утром, перед завтраком, хотя ни время суток, ни пища не влияют на активность рабепразола натрия. Такой режим приема препарата способствует соблюдению режима лечения.

Особые группы пациентов

Дети

Препарат Верабез не рекомендуется для применения у детей, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в данной возрастной группе.

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам коррективные дозы не требуются.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Пациентам с почечной и печеночной недостаточностью коррективная дозы не требуется.

У пациентов со средней и легкой степенью печеночной недостаточности отмечались более высокие уровни воздействия рабепразола натрия при приеме в рекомендованной дозе, в сравнении со здоровыми пациентами. Лечение пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препаратом Верабез в дозировке 10 мг или 20 мг, необходимо проводить с осторожностью.

Применение рабепразола при лечении пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени подробнее рассмотрено в разделе «Специальные предупреждения».

Метод и путь введения

Для приема внутрь. Если врач рекомендует принимать препарат Верабез один раз в день, то его следует принимать утром, до еды, хотя время приема препарата и прием пищи не оказывают значимого влияния на активность рабепразола натрия.

Таблетки препарата Верабез нельзя разжевывать или измельчать, их необходимо проглатывать целиком.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеется ограниченное число сообщений о случаях умышленной или случайной передозировки. Максимальное установленное количество принятого препарата не превышало 60 мг x 2 раза в сутки или 160 мг один раз в сутки. Эффекты были минимальными, соответствовали известному профилю нежелательных реакций, проходили самостоятельно без какой-либо дополнительной помощи. Лечение: специфического антидота нет.

Препарат Верабез характеризуется высоким уровнем связывания с белками плазмы, поэтому не выводится из организма при диализе. При передозировке проводится симптоматическое и поддерживающее лечение.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Применение препарата следует осуществлять по назначению врача.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Инфекции и инвазии

Часто: инфекции

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем

Редко: снижение количества тромбоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов, увеличение количества лейкоцитов в крови

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: повышенная чувствительность^{1,2}

Нарушения обмена веществ и питания

Редко: полное отсутствие аппетита

Неизвестно: снижение в крови уровня натрия или магния

Психические расстройства

Часто: бессонница

Нечасто: нервозность

Редко: депрессия

Неизвестно: спутанность сознания

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение

Нечасто: сонливость

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушение зрения

Нарушения со стороны сосудистой системы

Неизвестно: периферический отек

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки (фарингит), воспаление слизистой оболочки носа (ринит)

Нечасто: воспаление бронхов (бронхит), воспаление слизистой придаточных пазух носа (синусит)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: понос, рвота, тошнота, боль в животе, запор, избыточное образование газа в кишечнике, доброкачественные полипы фундальных желез (один из типов **желез** слизистой оболочки желудка)

Нечасто: боли или дискомфорт в верхнем отделе живота, сухость во рту, отрыжка

Редко: гастрит, воспаление слизистой ротовой полости, нарушение вкуса

Неизвестно: хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестного происхождения с длительно сохраняющимися воднистым жидким стулом (микроскопический колит)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия³ (развивающаяся при тяжелом заболевании печени)

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: сыпь, покраснение кожи из-за прилива крови к капиллярам

Редко: зуд, повышенное потоотделение, воспалительное поражение кожи с образованием заполненных жидкостью пузырей (буллезные высыпания)⁴

Очень редко: острое аллергическое заболевание кожи и слизистых с высыпаниями в виде пятен, пузырьков или пузырьков (мультиформная эритема), тяжелые кожные реакции повышенной чувствительности с быстрым распространением поражения кожных покровов и отторжением верхнего слоя кожи (токсический эпидермальный некролиз) и синдром Стивенса-Джонсона

Неизвестно: подострая кожная красная волчанка⁴

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Часто: неспецифическая боль, боль в спине

Нечасто: боли в мышцах или суставах, судороги в ногах, переломы бедра, застойная или позвоночная⁵

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: инфекции мочевыводящих путей

Редко: воспалительное заболевание почек (тубулоинтерстициальный нефрит, с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Неизвестно: увеличение грудной железы с гипертрофией желез и жировой ткани (гинекомастия)

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: болезненное состояние с выраженной слабостью, снижением работоспособности, эмоциональными перепадами (астения), гриппоподобный синдром

Нечасто: ощущение холода и дрожи в теле (озноб), повышение температуры тела, боль в груди

Исследования

Нечасто: повышение показателей печеночных ферментов⁶

Редко: увеличение веса

¹ Включает отеки лица, снижение кровяного давления (гипотензию) и одышку

² Сыпь, покраснение кожи из-за прилива крови к капиллярам (эритема), воспалительное поражение кожи с образованием заполненных жидкостью пузырей (буллезные реакции) и реакции повышенной чувствительности обычно происходят после прекращения терапии.

³ Редкие сообщения о печеночной энцефалопатии (комплекс потенциально обратимых нарушений функций головного мозга у больных с прогрессирующей печеночной недостаточностью) были получены у пациентов с циррозом печени. При лечении пациентов с тяжелой печеночной дисфункцией, врач рекомендуется проявлять осторожность в начале лечения рабепразолом

⁴ См. Раздел «Специальные предупреждения и меры предосторожности при применении (раздел 4.4)

⁵ Включает отеки лица, снижение кровяного давления (гипотензию) и одышку

⁶ Алт-амино转ламинотрансфераза (АЛТ), аспартат-амино转ламинотрансфераза (АСТ), гамма-глутамил-транспетилаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинин, мочевина, билирубин

⁷ Включает отеки лица, снижение кровяного давления (гипотензию) и одышку

⁸ Включает отеки лица, снижение кровяного давления (гипотензию) и одышку

⁹ Включает отеки лица, снижение кровяного давления (гипотензию) и одышку

¹⁰ Включает отеки лица, снижение кровяного давления (гипотензию) и одышку

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РТТ на ГХБ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения

Состав

Одна таблетка содержит **активное вещество** - рабепразола натрия ***10 мг и 20 мг, **вспомогательные вещества**: маннитол (порошок), магия оксид тяжелый, L-гидроксипропицеллоза, L-н-3 (низкозамещенная гидроксипропицеллоза), НРС (Гидроксипропицеллоза-Л), магия стеварт, этанол безводный

средняя оболочка: этилцеллолоза (STD 10), магия оксид тяжелый, этанол безводный¹

кишечная оболочка: гипромеллозы фталат (Нр55), дибутыл-себаднат, желтый оксид красный (Е 172), титана диоксид (Е 171), тальк, этанол безводный¹, вода очищенная²

****** - отсутствует в конечном продукте, испаряется при высушивании

******* - пересчете на основание 9.42 мг (для дозировки 10 мг) или 18.85 мг (для дозировки 20 мг)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета, диаметром (5.35 ± 1 мм (для дозировки 10 мг).

Круглые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, диаметром (7.30 ± 1 мм (для дозировки 20 мг).

Ф