МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001993 - 251212
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БЕРЕТА

Регистрационный номер

Торговое название препарата

Берета

Международное непатентованное название

рабепразол

Лекарственная форма

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав

Наименование	Одна таблетка 10 мг	Одна таблетка 20 мг
Активное вещество		
Рабепразол натрия	10,0 мг	20,0 мг
Вспомогательные вещества: для получения таблетки-ядра массой	*100,0 мг*	*200,0 мг*
Маннитол (Mannogem EZ Spray Dried)	28,0 мг	56,0 мг
Гипролоза низкозамещенная (L-HPC)	13,0 мг	26,0 мг
Гипролоза (Клуцел)	4,0 мг	8,0 мг
Магния оксид (Marinco OH)	44,0 мг	88,0 мг
Магния стеарат	1,0 мг	2,0 мг
Вспомогательные вещества для внутренней оболочки (подслой)		
Этилцеллюлоза	1,0 мг	2,0 мг

Магния оксид (Marinco OH)	1,0 мг	2,0 мг
Вспомогательные вещества: для получения таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, массой	*118,0 мг*	*236,0 мг*
Акрил-из розовый [Сополимер метакриловой кислоты Тальк Титана диоксид Натрия гидрокарбонат Натрия лаурилсульфат Алюминиевый лак на основе красителя азорубин Алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого]	14,72 мг	-
Акрил-из желтый [Сополимер метакриловой кислоты Тальк Титана диоксид Кремния диоксид коллоидный Натрия гидрокарбонат Натрия лаурилсульфат Краситель железа оксид желтый Триэтилцитрат	-	29,44 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, темно-розового цвета (дозировка 10 мг) или желтого с сероватым оттенком цвета (дозировка 20 мг). На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средство, понижающее секрецию желез желудка – протонного насоса ингибитор.

Код АТХ

A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рабепразол натрий принадлежит к классу антисекреторных соединений, которые в химическом отношении являются замещенными бензимидазолами. Препарат угнетает актив-

ность фермента H+/K+-АТФазы, блокируя тем самым заключительную стадию синтеза соляной кислоты. Этот эффект носит дозозависимый характер и приводит к угнетению как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от раздражителя. Как слабое основание рабепразол в любых дозах быстро адсорбируется и концентрируется в кислой среде париетальных клеток.

Антисекреторная активность. После перорального приема 20 мг рабепразола антисекреторный эффект возникает в течение одного часа. Угнетение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты через 23 ч после приема первой дозы рабепразола натрия составляет 69 и 82 % соответственно, и продолжается до 48 ч. Такая продолжительность фармакокинетического действия намного превышает предсказуемое по периоду полувыведения (примерно на 1 час). Данный эффект может быть объяснен продолжительным связыванием лекарственного вещества с H^+/K^+- АТФазой париетальных клеток желудка. Величина ингибирующего действия рабепразола натрия на секрецию кислоты достигает плато после трех дней приема рабепразола натрия. При прекращении приема секреторная активность восстанавливается в течение 1-2 дней.

Влияние на концентрацию гастрина в сыворотке. В начале терапии рабепразолом концентрация гастрина в сыворотке увеличивается, что является отражением ингибирующего влияния на секрецию соляной кислоты. Концентрация гастрина возвращается к исходному уровню обычно в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

Влияние на энтерохромафинно-подобные клетки

При обследовании образцов биопсии желудка человека из области антрума и дна желудка 500 пациентов, получавших рабепразол натрия или препарат сравнения в течение до 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 натрия (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. В настоящее время нет данных о том, что рабепразол вызывает системные эффекты со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При пероральном приеме 20 мг в течение 2 недель рабепразол не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, обмен углеводов, а также на концентрации в крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролакти-

на, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетика

Абсорбция - высокая, время достижения максимальной концентрации TCmax – 3,5 ч. Изменения максимальной концентрации (Cmax) и значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP2C9 и CYP3A. Биодоступность - 52%, не увеличивается при многократном приеме. Период полувыведения T1/2 – 0,7-1,5 ч, суммарный клиренс – 3,8 мл/мин/кг. У пациентов с печеночной недостаточностью AUC увеличивается в 2 раза, T1/2 – увеличивается 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 препарата на 4 часа и более, однако ни Cmax, ни степень абсорбции не изменяются.

Связь с белками плазмы - 97%. Выводится почками - 90% в виде 2 метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6); через кишечник - 10%.

Различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от пола не отмечается.

Почечная недостаточность

У пациентов со стабильной почечной недостаточностью в терминальной стадии, которым необходим поддерживающий гемодиализ (клиренс креатинина >5мл/мин/1,73м^2) выведение рабепразола натрия схоже с таковым для здоровых добровольцев. AUC и Cmax 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.

Печеночная недостаточность

Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день, хотя AUC удвоена и Cmax увеличена на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами.

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 Cmax 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 T1/2 - в 1,6 раза по сравнению теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как Cmax увеличивается на 40%.

Показания к применению

- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- Язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анастомоза;
- Эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или рефлюкс-эзофагит;
- Поддерживающая терапия ГЭРБ;
- Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ);
- Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологический гиперсекрецией.

В составе комбинированной терапии:

Эрадикация H. pylori у пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки или хроническим гастритом;

Лечение и профилактика рецидива язвенной болезни, связанной с Helicobacter pylori.

Противопоказания

Гиперчувствительность к рабепразолу или компонентам препарата, беременность, период лактации, детский возраст до 12 лет.

С осторожностью: тяжелая почечная, тяжелая печеночная недостаточность.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь целиком, не разжевывая и не измельчая.

При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 10 мг или по 20 мг 1 раз в день. Курс – 6 недель, в некоторых случаях длительность терапии может быть увеличена еще на 6 недель.

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь 10 мг 1 раз или 20 мг 1раз в день. Длительность лечения – 2 – 4 недели. Длительность лечения может быть продолжена еще на 4 недели.

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и рефлюкс-эзофагите рекомендуется принимать внутрь 10 мг или 20 мг 1раз в день в течение 4-8 недель; в случае необходимости лечение может быть продолжено еще на 8 недель.

Для поддерживающей терапии при ГЭРБ препарат применяется в дозе 10 мг или 20 мг 1раз в день в зависимости от ответа на лечение. Длительность лечения зависит от состояния пациента.

При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни НЭРБ без эзофагита препарат применяют в дозе 10 мг или 20 мг 1 раз в день в течение 4 недель; если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента; после купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат в дозе 10 мг 1 раз в день по требованию.

Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза составляет 60 мг в день, затем дозу повышают и применяют препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в сутки. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости, иногда до 1 года;

Для эрадикации H. pylori принимают 20 мг 2 раза в день, с применением соответствующих комбинаций антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется.

При легкой и умеренной степени печеночной недостаточности концентрация рабепразола в крови выше, чем у здоровых добровольцев. При применении препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности необходимо соблюдать осторожность.

Дети

Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 дней.

Меры предосторожности

По показаниям, требующим приема препарата один раз в день, препарат Берета следует принимать утром до еды. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола, но рекомендуемое время приема таблеток способствует лучшему соблюдению пациентами схемы печения.

Для эрадикации H. pylori при назначении рабепразола в комбинации с двумя подходящими антибиотиками, препарат следует принимать 2 раза в день. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к антибиотикам, возможны аллергические реакции, от сравнительно легких антибиотик-ассоциированных диарей до псевдомембранозного колита.

Перед началом терапии препаратом необходимо исключить наличие злокачественного новообразования желудка, так как прием препарата может маскировать симптомы и отсрочить постановку правильного диагноза.

У некоторых пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки хороший эффект дает прием одной таблетки препарата Берета 10 мг один раз в сутки.

У большинства пациентов язвы двенадцатиперстной кишки заживают в течение четырех недель, но некоторым пациентам для заживления язв может понадобиться дополнительный 4-недельный курс лечения препаратом Берета.

У большинства пациентов с язвенной болезнью желудка заживление происходит в течение шести недель, но некоторым пациентам для заживления язв может понадобиться дополнительный 6-недельный курс лечения препаратом Берета.

Рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Пациентам с нарушениями функции почек или печени средней степени тяжести корректировки дозы препарата не требуется. Препарат не рекомендуется назначать детям до 12 лет, поскольку в настоящее время нет опыта его применения у пациентов этой возрастной группы.

Передозировка

Сообщалось о приеме рабепразола в дозе 60 мг 2 раза в день или 160 мг однократно, при этом побочные эффекты были минимальны и обратимы и не требовали медицинского вмешательства.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Специфического антидота нет. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому плохо удаляется при диализе.

Побочное действие

Рабепразол обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты слабо выражены и носят преходящий характер.

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ):
очень часто (> 1 /10), часто (от > 1/100 до < 1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1 /100), редко (от >1/10 000 до < 1/1000), очень редко (от < 1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор, дирея, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм; редко – гепатит, желтуха, у пациентов с циррозом печени – печеночная энцефалопатия.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение.

Со стороны лабораторных показателей: редко – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лейкоцитоз, повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – миалгия, артралгия.

Со стороны кожных покровов: редко – крапивница, буллезные высыпания; очень редко – мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны почек: очень редко – интерстициальный нефрит.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Рабепразол, как и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН), метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (CYP450) в печени. Рабепразол не вступает в клинически значимые взаимодействия с амоксициллином и с другими лекарственными веществами, метаболизируемыми системой цитохрома Р450 - варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом. В связи с тем, что рабепразол вызывает выраженное и длительное снижение выработки соляной кислоты, отмечалось взаимодействие при одновременном приеме с препаратами, абсорбция которых зависит от кислотности содержимого желудка. У здоровых добровольцев прием рабепразола вызывал снижение концентрации кетоконазола в плазме крови на 30 % и повышение минимальной концентрации дигоксина на 22 %. При одновременном приеме препарата Берета с данными препаратами необходимо корректировать дозы кетоконазола или дигоксина.

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. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонного насоса, включая рабепразол.

Концентрации рабепразола и активного метаболита кларитромицина в плазме при одновременном приеме увеличиваются на 24 % и 50 % соответственно. Данный эффект используется при проведении эрадикации H. pylori. Не обнаружено взаимодействия рабепразола с

жидкими антацидными препаратами. Кроме того, не выявлено клинически значимого взаимодействия рабепразола с пищей. При ожидаемых концентрациях в плазме крови рабепразол не оказывает ни стимулирующего, ни инициирующего влияния на метаболизм CYP3A4.

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 Cmax для здоровых добровольцев после 20 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций.

Замедляет выведение некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся в печени путем микросомального окисления (диазепам, фенитоин, непрямые антикоагулянты).

Концентрации рабепразола и активного метаболита кларитромицина при одновременном применении увеличиваются на 24% и 50% соответственно. Это повышает эффективность данной комбинации при эрадикации H. pylori.

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. Рабепразол 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, поэтому препарат нельзя применять кормящим женщинам.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами

Особенность фармакодинамики рабепразола и профиль побочных эффектов делают маловероятным его влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако в случае появления сонливости, головокружения следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 10 мг и 20 мг.

По 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной и фольги алюминиевой. 1 контурную ячейковую упаковку по 14 таблеток или 2 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток или 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. По 14 или 20 таблеток во флакон полимерный с контролем первого вскрытия, со вставкой из силикагеля. Каждый флакон вместе с инструкцией помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Условие отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель: ОАО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: 107023 г. Москва, Барабанный пер., д. 3

Адрес производства и принятия претензий: 308013 г. Белгород, ул. Рабочая, д.14

Тел. (4722) 21-32-26 Факс (4722) 21-34-71

Начальник
Медицинского управления

"ВЕРОФАРМ" "VEROPHARM" ОАО Дирекция по развитию МОСКВА

Е.В.Кривошеева