МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001953-050516
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Берета
таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг, 20 мг

АО «ВЕРОФАРМ», Россия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения 05 05 16 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Рабепразол натрий принадлежит к классу антисекреторных соединений, которые в химическом отношении являются замещенными бензимидазолами. Препарат угнетает активность 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.	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Механизм действия Рабепразол натрия относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол натрия 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 натрия 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*Антисекреторное действие* После перорального приема 20 мг рабепразола натрия антисекреторный эффект развивается в течение часа. Ингибирование базальной и стимулируемой секреции кислоты через 23 часа после приема первой дозы рабепразола натрия 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 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 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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, 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	*Другие эффекты* Системные эффекты рабепразола натрия в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано, что рабепразол натрия при пероральном приеме в дозе 20 мг в течение 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен, уровень

Старая редакция	Новая редакция
крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.	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 - 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	***Фармакокинетика*** <u>*Абсорбция*</u> Рабепразол 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

Старая редакция	Новая редакция
- 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	замедляет абсорбцию рабепразола на 4 часа и более, однако ни C_{max}, ни степень абсорбции не изменяются. <u>*Распределение*</u> У человека степень связывания рабепразола с белками плазмы составляет около 97 %. <u>*Метаболизм и выведение*</u> *У здоровых людей* После приема однократной пероральной дозы 20 мг ^{14}С-меченного рабепразола натрия неизмененного препарата в моче найдено не было. Около 90 % рабепразола выводится с мочой главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата *меркаптуровой кислоты* (М5) и карбоновой кислоты (М6), а также в форме двух неизвестных метаболитов, выявленных в ходе токсикологического анализа. Оставшаяся часть принятого рабепразола натрия выводится с калом. Суммарное выведение составляет 99,8 %. Эти данные свидетельствуют о небольшом выведении метаболитов рабепразола натрия с желчью. Основным метаболитом является тиоэфир (М1). Единственным активным метаболитом является десметил (М3), 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

Старая редакция	Новая редакция
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%.	гемодиализ (клиренс креатинина <5мл/мин/1,73 $м^2$), 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 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 натрия 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

Старая редакция	Новая редакция
	с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как C_{max} увеличивается на 40 %.
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	**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 лечения. Для эрадикации H. pylori при применении 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 применять детям до 12 лет, поскольку в настоящее время нет опыта его применения у пациентов этой возрастной группы. *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 ингибиторов протонной помпы. У пациентов, которые будут

Старая редакция	Новая редакция
	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 рабепразола другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы H_2 рецепторов или ингибиторы протонной помпы. *Clostridium difficile* Терапия ингибиторами протонной помпы может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как Clostridium difficile.
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	**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, диарея, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм;

Старая редакция	Новая редакция
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.	редко – гепатит, желтуха, у пациентов с циррозом печени – печеночная энцефалопатия. *Со стороны иммунной системы:* редко – острые системные аллергические реакции. *Со стороны обмена веществ и питания:* редко – гипомагниемия. *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. *Со стороны репродуктивной системы:* очень редко – гинекомастия.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Рабепразол, как и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН), метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. Рабепразол не вступает в клинически значимые взаимодействия с амоксициллином и с другими	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Рабепразол натрия, 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 натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

Старая редакция	Новая редакция
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	Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируется 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*

Старая редакция	Новая редакция
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.	Рабепразол натрия 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 натрия 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 натрия с кетоконазолом, дигоксином или другими лекарственных 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 протонного насоса. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонной помпы, включая рабепразол. *Антацидные средства* В клинических исследованиях антацидные вещества применялись совместно с рабепразолом натрия. Клинически значимые взаимодействия

Старая редакция	Новая редакция
	рабепразола натрия с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдались. *Прием пищи* В клиническом исследовании в ходе приема рабепразола натрия с обедненной жирами пищей клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Прием рабепразола натрия одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются. 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 20 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций.
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	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг и 20 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной 3-х слойной, состоящей из композиции поливинилхлорид/полиэтилен/поливинил-дихлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток или 2 контурные ячейковые

Старая редакция	Новая редакция
20 таблеток во флакон полимерный с контролем первого вскрытия, со вставкой из силикагеля. Каждый флакон вместе с инструкцией помещают в пачку из картона.	упаковки по 7 таблеток или 10 таблеток или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. По 14 или 20 или 28 таблеток во флакон полимерный с крышкой полимерной с контролем первого вскрытия, со вставкой из силикагеля. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Начальник Управления
по клиническим исследованиям
и регуляторной деятельности



Г.А. Кузнецова