МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Зульбекс®

Zulbex®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000944- 191016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Зульбекс®

Международное непатентованное наименование: рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав

на 1 таблетку 10 мг

Ядро:

Действующее вещество:

Рабепразол натрия 10,00 мг, соответствует рабепразолу 9,42 мг

Вспомогательные вещества: маннитол (Е421), магния оксид легкий, гипролоза, гипролоза низкозамещенная, магния стеарат

Оболочка (связующий слой):

этилцеллюлоза, магния оксид легкий

Оболочка (кишечнорастворимая):

гипромеллозы фталат, моноглицериды, диацетилированные, тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид красный (Е172)

на 1 таблетку 20 мг

Ядро:

Действующее вещество:

Рабепразол натрия 20,00 мг, соответствует рабепразолу 18,85 мг

Вспомогательные вещества: маннитол (Е421), магния оксид легкий, гипролоза, гипролоза низкозамещенная, магния стеарат

Оболочка (связующий слой):

этилцеллюлоза, магния оксид легкий

Оболочка (кишечнорастворимая):

гипромеллозы фталат, моноглицериды, диацетилированные, тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172)

Описание

Таблетки 10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с фаской.

Таблетки 20 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: желез желудка секрецию понижающее средство - протонного насоса ингибитор

Код АТХ: A02BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антисекреторное средство из группы ингибиторов протонного насоса (H^+/K^+-АТФазы), метаболизируется в париетальных клетках желудка до активных сульфонамидных производных, которые инактивируют сульфгидрильные группы H^+/K^+-АТФазы. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижая содержание базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя. Обладает высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка и концентрируется в них, оказывая цитопротекторное действие и увеличивая секрецию гидрокарбоната. Антисекреторный эффект после приема внутрь 20 мг рабепразола наступает в течение 1 часа и достигает максимума через 2-4 часа, угнетение базальной и стимулированной пищей секреции соляной кислоты через 23 часа после приема первой дозы составляет 62 % и 82 %, соответственно, продолжительность действия – 48 часов. После окончания приема секреторная активность нормализуется в течение 2-3 дней. В первые 2-8 недель терапии концентрация гастрина в сыворотке крови увеличивается и возвращается к исходным уровням в течение 1-2 недель после отмены. Не влияет на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и дыхательную системы. На фоне приема рабепразола в течение 36 месяцев устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинноподобных клеток, в степени выраженности гастрита, в частоте атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не обнаружены.

Влияние на концентрацию гастрина в плазме крови

В начале терапии рабепразолом концентрация гастрина в плазме крови 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.

Фармакокинетика

Абсорбция – высокая, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – 3,5 часа. Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) в плазме крови носят линейный характер в диапазоне доз от 10 мг до 40 мг. Метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Биодоступность – 52 %, не увеличивается при многократном приеме. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 0,7-1,5 часа, клиренс – 283 ± 98 мл/мин. У пациентов с печеночной недостаточностью AUC увеличивается в 2 раза, $T_{1/2}$ – в 2-3 раза.

У пациентов пожилого возраста концентрация в плазме крови увеличивается в 2 раза. C_{max} – на 60 %. Связь с белками плазмы крови – 97 %. Выводится почками – 90 % в виде 2-х метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6), через кишечник – 10 %.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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 у 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 часа у здоровых добровольцев, 0,95 часа – у пациентов во время гемодиализа и 3,6 часа – после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в 2 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 C_{max} увеличена на 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедлено. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у лиц пожилого возраста 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 изофермента CYP2C19 после 7 дней приема рабепразола в дозе 20 мг в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а $T_{1/2}$ – в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как C_{max} увеличивается на 40 %.

Показания к применению

- Язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анастомоза.
- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у взрослых и детей старше 12 лет или рефлюкс-эзофагит.
- Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
- Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией.
- В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет, за исключением применения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, детский возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Зульбекс® противопоказан для применения в период беременности.

Период грудного вскармливания

При необходимости применения препарата Зульбекс® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь целиком, не разжевывая и не измельчая. Время суток и прием пищи не влияют на активность рабепразола.

Взрослые

При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать по 10-20 мг 1 раз в сутки. Обычно курс терапии составляет 6 недель, в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель.

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать по 10-20 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели.

При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или рефлюкс-эзофагите рекомендуется принимать по 10-20 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель.

При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендуется принимать по 10-20 мг 1 раз и сутки. Длительность лечения зависит от состояния пациента.

При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендуется принимать по 10-20 мг 1 раз в сутки. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов следует принимать препарат в дозе 10 мг 1 раз в сутки по требованию.

Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза 60 мг в сутки, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в сутки при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в сутки. Лечение должно проводиться по мере клинической необходимости. У некоторых пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона длительность лечения рабепразолом составляла до 1 года.

Для эрадикации Helicobacter pylori рекомендуется принимать по 20 мг 2 раза в сутки по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней.

Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется. У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности

концентрация рабепразола в крови обычно выше, чем у здоровых пациентов. При назначении препарата пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

Дети

Безопасность и эффективность применения рабепразола у детей в возрасте 12 лет и старше установлена для краткосрочного (до 8 недель) лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и старше составляет 20 мг 1 раз в сутки продолжительностью до 8 недель. Безопасность и эффективность рабепразола для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста.

Побочное действие

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

часто: инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: гиперчувствительность (отек лица, эритема), острые системные аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

редко: анорексия;

частота неизвестна: гипонатриемия, гипомагниемия (при длительном применении).

Нарушения со стороны психики и нервной системы:

часто: бессонница;

нечасто: повышенная возбудимость;

редко: головная боль, головокружение, сонливость, слабость, депрессия;

частота неизвестна: спутанность сознания.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко: нарушение зрения.

Нарушения со стороны сосудов:

частота неизвестна: периферические отеки.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: кашель, фарингит, ринит;

нечасто: бронхит, синусит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм;

нечасто: диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка;

редко: гастрит, стоматит, расстройства вкуса.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко: гепатит, желтуха.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь, эритема;

редко: кожный зуд, повышенное потоотделение, буллезные реакции;

очень редко: полиморфная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона;

частота неизвестна: подострая кожная красная волчанка (ПККВ).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: неспецифические боли, боль в спине;

нечасто: миалгия, артралгия, судороги икроножных мышц.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: инфекции мочевыводящих путей;

редко: интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

частота неизвестна: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: астения, гриппоподобный синдром;

нечасто: боль в грудной клетке, озноб, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: увеличение активности «печеночных» ферментов.

редко: увеличение массы тела.

При приеме ингибиторов протонной помпы возможно увеличение риска возникновения переломов.

В период пострегистрационного применения были получены спонтанные сообщения о следующих нежелательных реакциях: один случай лимфоаденопатии и болезненного мочеиспускания, один случай снижения артериального давления. При полном анализе причинно-следственная связь с приемом препарата не была доказана.

Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о приеме рабепразола в дозе 60 мг 2 раза в сутки и 160 мг однократно. Побочные эффекты были минимальны и не требовали медицинского вмешательства.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы крови, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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 среды желудка. У здоровых добровольцев прием рабепразола вызывал снижение концентрации кетоконазола в плазме крови на 33 % и повышение минимальной концентрации дигоксина на 22 %. При одновременном приеме необходимо корректировать дозы кетоконазола, дигоксина или других препаратов, абсорбция которых зависит от кислотности среды желудка.

Рабепразол, как и все лекарственные препараты, блокирующие секрецию кислоты, может уменьшать всасывание витамина B_{12} (цианокобаламин) вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать у пациентов со сниженным запасом витамина B_{12} в организме или с факторами риска нарушения всасывания витамина B_{12} при длительной терапии или при наличии соответствующих клинических симптомов.

Не рекомендуется одновременное применение рабепразола с *атаназавиром*, так как значительно снижаются эффекты атаназавира. Рабепразол ингибирует метаболизм *циклоспорина*. Одновременный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) и *метотрексата* может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения.

При одновременном применении рабепразола и *кларитромицина* показатели AUC и C_{max} рабепразола увеличивались на 11 % и 34 %, соответственно, а AUC и C_{max} 14-гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) увеличивались на 42 %

и 46 %, соответственно. Данное увеличение показателей не было признано клинически значимым.

Особые указания

До и после лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, так как лечение может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику.

Пациенты не должны принимать совместно с препаратом Зульбекс® другие лекарственные средства, понижающие кислотность желудочного сока (блокаторы H_2-рецепторов или ингибиторы протонной помпы).

Не следует принимать препарат Зульбекс® перед проведением уреазного дыхательного теста.

При приеме внутрь в дозе 20 мг в сутки в течение 2 недель препарат Зульбекс® не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, метаболизм углеводов, на концентрацию в крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизиирующего гормона, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Согласно данным наблюдательных исследований терапия ингибиторами протонной помпы может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья, позвоночника. Риск переломов увеличивался у пациентов, получавших высокие дозы ингибиторов протонной помпы в течение года и более.

Гипомагниемия

При лечении ИПП 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. Серьезные проявления гипомагниемии, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, могут начаться незаметно и их можно пропустить. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающее замещение магния и отмены ИПП. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ИПП с такими препаратами, как дигоксин или препаратами, которые могут вызывать гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать содержание магния до начала терапии ИПП и в период терапии.

Salmonella, Campylobacter,Clostridium difficile

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими бактериями как *Salmonella, Campylobacter, Clostridium difficile.*

Подострая кожная красная волчанка

Применение ингибиторов протонного насоса может вызывать в очень редких случаях ПККВ. В случае возникновения очагов поражения кожи, особенно на открытых для солнечного воздействия участках, сопровождающихся артралгией, пациент должен незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Зульбекс®. ПККВ вследствие предшествующей терапии ингибитором протонного насоса может увеличить риск развития ПККВ при последующей терапии другими ингибиторами протонного насоса.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что препарат Зульбекс® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

Форма выпуска

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

По 14 или 15 таблеток в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец РУ:

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Производитель:

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, г. ИСТРА, общество с ограниченной ответственностью "КРКА-РУС" для документов 2

И. К. Моногова