МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗУЛЬБЕКС®

ZULBEX®

Регистрационный номер:

Торговое название: Зульбекс®

Международное непатентованное название (МНН): рабепразол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

ЯДРО:

Активное вещество:	**10 мг**	**20 мг**
Рабепразол натрия,	10,00 мг	20,00 мг
что соответствует рабепразолу	9,42 мг	18,85 мг
Вспомогательные вещества:		
Маннитол (Е421)	18,50 мг	37,00 мг
Магния оксид, легкий	30,00 мг	60,00 мг
Гипролоза	2,625 мг	5,25 мг
Гипролоза, низкозамещенная	12,75 мг	25,50 мг
Магния стеарат	1,125 мг	2,25 мг
ОБОЛОЧКА (СВЯЗУЮЩИЙ СЛОЙ):		
Этилцеллюлоза	0,44 мг	1,20 мг
Магния оксид, легкий	0,61 мг	1,65 мг
ОБОЛОЧКА (КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ)		
Гипромеллозы фталат	6,30 мг	13,80 мг
Моноглицериды, диацетилированные	0,64 мг	1,40 мг
Тальк	0,59 мг	1,30 мг
Титана диоксид (Е171)	0,32 мг	0,70 мг
Краситель железа оксид красный (Е172) USP/NF	0,017 мг	/
Краситель железа оксид желтый (Е172) USP/NF	/	0,08 мг

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

Рабепразол принадлежит к классу антисекреторных препаратов, замещённых бензимидазолов, которые не обладают холинолитическими или антигистаминными (H_2) свойствами, а подавляют желудочную секрецию путём ингибирования фермента H^+/K^+-АТФ-азы (протонной помпы). Эффект препарата зависит от дозы и приводит к подавлению базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке, независимо от стимулирующих факторов. Исследования на животных показали, что рабепразол быстро исчезает из плазмы и слизистой оболочки желудка. Будучи слабым основанием, рабепразол быстро всасывается во всех дозировках и накапливается в кислой среде париетальных клеток желудка. Рабепразол конвертируется в сульфенамидную форму путём протонизации и потом взаимодействует с доступными молекулами цистеина протонной помпы.

Антисекреторное действие: после приема внутрь 20 мг рабепразола антисекреторный эффект начинает развиваться в течение 1 ч, достигая максимума через 2-4 ч. Подавление базальной и стимулированной пищей секреции соляной кислоты в желудке через 23 ч после приёма первой дозы рабепразола составляет 69 % и 82 %, соответственно, и длится до 48 ч. Ингибирующий эффект рабепразола в отношении секреции соляной кислоты при приёме повторных доз несколько увеличивается, достигая равновесного состояния через 3 дня. После отмены препарата секреторная активность желудка восстанавливается через 2-3 дня.

In vitro было установлено, что рабепразол оказывает бактерицидный эффект на *Helicobacter pylori*. Эрадикация *Helicobacter pylori* рабепразолом и антимикробными препаратами приводит к высокой степени заживления поражений слизистой оболочки. По результатам клинических исследований установлено, что прием 20 мг рабепразола 2 раза в день в комбинации с двумя антибиотиками, например кларитромицином и

амоксициллином или кларитромицином и метронидазолом в течение 1 недели позволяет достичь уровня эрадикации *Helicobacter pylori* более 80 % у пациентов с гастродуоденальными язвами. При выборе подходящей комбинации для эрадикации *Helicobacter pylori* следует руководствоваться утвержденными стандартами лечения. У пациентов с персистирующей инфекцией (при наличии первоначально чувствительных штаммов микроорганизмов) необходимо учитывать возможность развития вторичной резистентности к антибактериальным препаратам при выборе режима дозирования.

Влияние на сывороточный гастрин: в клинических исследованиях пациенты получали рабепразол в дозе 10 или 20 мг один раз в сутки на протяжении до 43 месяцев. Концентрация гастрина в сыворотке увеличивалась в первые 2 - 8 недель приёма, отражая подавляющее действие на секрецию соляной кислоты, а затем оставалась стабильной при продолжении терапии. Показатели концентрации гастрина возвращались к исходным значениям обычно в течение 1-2 недель после отмены терапии.

Образцы биопсии из антральной части и дна желудка, полученные более чем у 500 пациентов, принимавших рабепразол или сравнительное лечение на протяжении до 8 недель, не выявили изменений в ECL-клеточном и гистологическом строении, степени гастрита, частоте развития атрофического гастрита, интестинальной метаплазии или распространённости инфицирования *H. pylori* более чем у 250 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 36 месяцев терапии, не было выявлено значимых изменений исходно существовавших состояний.

Прочие эффекты: системный эффект рабепразола в отношении ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем на сегодняшний день не выявлен. Рабепразол, применявшийся внутрь в дозе 20 мг в течение 2 недель, не оказывал влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен или циркулирующие концентрации паратгормона, кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона или соматотропного гормона.

Клинические исследования показали, что рабепразол не вступает в клинически значимое взаимодействие с амоксициллином, не оказывает негативного влияния на концентрацию амоксициллина или кларитромицина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов для эрадикации *H. pylori* из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

Всасывание: препарат Зульбекс® представляет собой таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой (устойчивой в желудке) оболочкой. Такая форма обусловлена неустойчивостью рабепразола в кислой среде. Поэтому, всасывание рабепразола

начинается только после того, как таблетка покинет желудок. Всасывание быстрое; максимальная концентрация (C_{max}) рабепразола в плазме крови достигается примерно через 3,5 ч после приёма внутрь дозы 20 мг. C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) имеют линейный характер в диапазоне доз от 10 мг до 40 мг. Абсолютная биодоступность принятой внутрь дозы 20 мг (по сравнению с внутривенным введением) составляет примерно 52 %, в большей степени за счёт пресистемного метаболизма. При неоднократном применении биодоступность, по-видимому, не увеличивается. У здоровых людей период полувыведения ($T_{½}$) из плазмы крови составляет примерно 1 ч (от 0,7 до 1,5 ч), а общий клиренс – 283 ± 98 мл/мин. Клинически значимого взаимодействия, связанного с приемом пищи нет. Ни пища, ни время приёма препарата не влияют на всасывание рабепразола.

Распределение: у человека рабепразол примерно на 97 % связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение: рабепразол, как и другие представители класса ингибиторов протонной помпы, метаболизируется в печени, при участии цитохрома P450 (CYP450). Исследования *in vitro* с печёночными микросомами человека показали, что рабепразол метаболизируется изоферментами CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). В этих исследования рабепразол в ожидаемых плазменных концентрациях у человека не подавлял и не стимулировал CYP3A4. Эти результаты свидетельствуют о том, что между рабепразолом и циклоспорином взаимодействий не ожидается. У человека основными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме, являются тиоэфир (M_1) и карбоксильная кислота (M_6), а сульфоновый (M_2), десметил-тиоэфир (M_4) и конъюгат с меркаптуриновой кислотой (M_5) определяются в меньших количествах. Только десметиловый метаболит (M_3) обладает малой антисекреторной активностью, но он не определяется в плазме.

После однократного приёма внутрь 20 мг ^{14}C – меченного рабепразола неизменённый рабепразол не выводится почками. Примерно 90 % принятой дозы выводится почками в форме двух метаболитов: конъюгата с меркаптуриновой кислотой (M_5) и карбоксильной кислоты (M_6), а также в форме двух неизвестных метаболитов. Остальная часть введённого препарата обнаруживается в содержимом кишечника.

Пол: с учётом поправок на рост и массу тела не было выявлено половых различий в фармакокинетических параметрах рабепразола в дозе 20 мг.

Нарушение функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа (клиренс креатинина (КК) менее 5 мл/мин/1,73 м^2) распределение рабепразола было сходным с его распределением у здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у таких пациентов было примерно на 35 % ниже соответствующих показателей у здоровых

добровольцев. Средний $T_{½}$ рабепразола составил 0,82 ч у здоровых добровольцев, 0,95 ч у пациентов на фоне гемодиализа и 3,6 ч – после гемодиализа. КК рабепразола у пациентов с нарушением функции почек, требующих поддерживающего гемодиализа, был примерно в два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени: после однократного применения рабепразола в дозе 20 мг пациентами с лёгкими или умеренными заболеваниями печени в 2 раза увеличилась AUC, и в 2-3 раза увеличился $T_{½}$ рабепразола по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако после ежедневного применения внутрь дозы 20 мг в течение 7 дней AUC увеличилась только в 1,5 раза, а C_{max} – только в 1,2 раза. $T_{½}$ рабепразола у пациентов с нарушением функции печени составило 12,3 ч по сравнению с 2,1 ч у здоровых добровольцев. Фармакодинамический ответ (контроль pH желудка) в двух группах был клинически сопоставим.

Пожилые пациенты: у пожилых пациентов несколько снижено выведение рабепразола. После применения рабепразола в течение 7 дней в суточной дозе 20 мг AUC увеличилась примерно в два раза, а C_{max} возросла на 60 % , $T_{½}$ был увеличен на 30 % по сравнению со здоровыми молодыми добровольцами. Признаков накопления рабепразола не отмечено.

Полиморфизм CYP2C19: после приёма внутрь рабепразола в дозе 20 мг у людей с замедленным CYP2C19 - метаболизмом AUC и $T_{½}$ были примерно в 1,9 и 1,6 раз выше соответствующих параметров у лиц с активным метаболизмом, в то время как C_{max} увеличилась только на 40 %.

Показания к применению

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ, в том числе длительная поддерживающая терапия;
- Синдром Золлингера-Эллисона;
- В составе комплексной терапии: эрадикация *Helicobacter 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

Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (отсутствует опыт применения).

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют данные о безопасности применения рабепразола во время беременности у человека. Репродуктивные исследования у крыс и кроликов не выявили признаков нарушения фертильности или вредного воздействия рабепразола на плод.

Препарат Зульбекс® не применяется во время беременности.

Лактация

Неизвестно, секретируется ли рабепразол в материнское молоко, но секретируется в молоко крыс. Исследования у женщин в период лактации не проводились.

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

Способ применения и дозы

Внутрь, целиком, не разжевывая и не разламывая.

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения

По 20 мг 1 раз в сутки, утром.

У большинства пациентов активная язва 12-перстной кишки заживает в течение четырёх недель. Однако некоторым пациентам может потребоваться ещё 4 недели для полного заживления язвы. Активная доброкачественная язва желудка у большинства пациентов заживает в течение шести недель. Однако у небольшого количества пациентов для полного заживления может потребоваться ещё шесть недель.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ

По 20 мг 1 раз в сутки на протяжении от четырёх до восьми недель.

При длительной терапии может применяться поддерживающая доза препарата Зульбекс® - 10-20 мг один раз в сутки, в зависимости от ответа пациента на лечение.

Симптоматическое лечение ГЭРБ: 10 мг 1 раз в сутки у пациентов без эзофагита. Если за 4 недели не удаётся добиться контроля симптомов, необходимо провести дополнительное обследование пациента. После улучшения состояния пациента дальнейший контроль симптомов можно осуществлять при приёме 10 мг 1 раз в сутки, по требованию.

Синдром Золлингера-Эллисона

Рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 60 мг 1 раз в сутки. Дозу можно увеличивать до 120 мг в сутки в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Можно назначать суточную дозу до 100 мг 1 раз в день. Доза 120 мг может потребовать

кратного приёма, по 60 мг 2 раза в сутки. Терапия проводится до тех пор, пока существуют соответствующие клинические показания.

Эрадикация H. pylori у пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки или хроническим гастритом: пациенты с *H. pylor*, должны пройти эрадикационную терапию. Рекомендуются следующие комбинации препаратов курсом 7 дней:

Препарат Зульбекс® по 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1 г 2 раза в сутки.

Если схемы эрадикации требуют применения препаратов 1 раз в сутки, препарат Зульбекс® необходимо принимать утром, перед завтраком; время суток и прием пищи не влияют на активность рабепразола.

Нарушения функции почек и/или печени: коррекция дозы препарата Зульбекс® не требуется.

Детский возраст: в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности рабепразола препарат Зульбекс® не применяется у детей.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	>1/10
часто	от > 1/100 до < 1/10
нечасто	от > 1/1000 до < 1/100
редко	от >1/10000 до < 1/1000
очень редко	от < 1/10000, включая отдельные сообщения.

В каждой группе нежелательные явления перечислены в порядке уменьшения их серьёзности.

Со стороны системы кроветворения:

-редко: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз;

Со стороны иммунной системы:

-редко: реакции повышенной чувствительности[1];

Нарушения метаболизма и питания:

-редко: анорексия, увеличение массы тела;

-очень редко: гипонатриемия;

Со стороны нервной системы:

-часто: головная боль, головокружение, бессонница;

-нечасто: сонливость, нервозность;

-редко: депрессия;

-очень редко: спутанность сознания;

Со стороны органов чувств:

-редко: расстройство зрения;

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, рвота, тошнота, боль в животе, запор, метеоризм;

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

-редко: гастрит, стоматит, изменение вкуса, гепатит, желтуха, печёночная энцефалопатия[3];

Со стороны кожных покровов:

-нечасто: сыпь, эритема[2];

-редко: зуд, потливость, буллезная сыпь[2],

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

-часто: неспецифическая боль, боль в спине;

-нечасто: миалгия, судороги икроножных мышц, артралгия;

Со стороны мочевыделительной системы:

-нечасто: инфекции мочевых путей;

-редко: интерстициальный нефрит;

Со стороны репродуктивной системы:

-очень редко: гинекомастия;

Лабораторные показатели:

-нечасто: повышение активности ферментов печени[3]

Прочее:

-часто: астения, гриппоподобное заболевание.

[1] Включает в себя отёк лица, снижение артериального давления, одышку.

[2] Эритема, буллёзные реакции и реакции повышенной чувствительности обычно самостоятельно проходят после отмены препарата.

[3] Получены редкие сообщения о печёночной энцефалопатии у пациентов с сопутствующим циррозом печени. При назначении препарата Зульбекс® впервые

пациентам с тяжёлыми нарушениями функции печени рекомендуется соблюдать осторожность.

Передозировка

Существующий опыт преднамеренной или случайной передозировки рабепразолом ограничен. Максимально установленное принятое количество препарата не превышало 60 мг два раза в сутки или 160 мг один раз в сутки. Эффекты были незначительно выражены, соответствовали известному спектру нежелательных реакций, которые проходили самостоятельно без какого-либо дополнительного медицинского вмешательства. Специфический антидот неизвестен. Диализ неэффективен.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рабепразол вызывает стойкое и длительное подавление секреции соляной кислоты в желудке. Может возникнуть взаимодействие с препаратами, всасывание которых зависит от значений РН. Одновременное применение рабепразола с кетоконазолом или итраконазолом может привести к значительному снижению их концентрации в плазме крови, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы этих препаратов.

Ингибиторы протонной помпы, включая рабепразол, не следует применять одновременно с атазановиром.

Рабепразол не обладает клинически значимым взаимодействием с амоксициллином и с другими препаратами, метаболизируемыми ферментами системы цитохрома CYP450, такими как варфарин, фенитоин, теофиллин и диазепам.

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

Концентрации рабепразола и активного метаболита кларитромицина в плазме при одновременном приеме увеличиваются на 24 % и 50 %, соответственно. Снижает концентрацию кетоконазола на 33 %, дигоксина на 22 %.

Особые указания

Уменьшение выраженности симптомов на фоне терапии препаратом Зульбекс® не исключает наличия злокачественных новообразований в желудке или пищеводе, поэтому перед началом терапии необходимо провести обследование, с целью исключения новообразования ЖКТ.

Пациенты, получающие длительную терапию препаратом Зульбекс® (особенно более одного года), должны проходить регулярное обследование.

Нельзя исключить риск перекрёстных реакций с другими ингибиторами протонной помпы или с замещёнными бензоимидазолами.

Пациента необходимо предупредить о том, что таблетки необходимо поглатывать целиком, не разжёвывая и не разламывая.

Препарат Зульбекс® не рекомендуется назначать детям, т.к. опыт применения препарата у этой группы пациентов отсутствует.

Имеются сообщения постмаркетингового исследования о развитии дискразий крови (случаи тромбоцитопении и нейтропении) на фоне применения рабепразола. В большинстве случаев, когда не удалось выяснить альтернативные причины этих состояний, они не давали осложнений и проходили после отмены рабепразола.

На фоне применения препарата Зульбекс® возможно изменение активности ферментов печени, проходящие после отмены препарата.

В исследовании у пациентов с лёгкими или умеренными нарушениями функции печени не было отмечено существенных проблем, связанных с безопасностью применения рабепразола, в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов, соответствующих по полу и возрасту. Из-за отсутствия клинических данных о применении рабепразола у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции печени, рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Зульбекс® у этой группы пациентов.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими сложными механизмами: исходя из свойств рабепразола, маловероятно, что препарат Зульбекс® может нарушать способность управлять транспортными средствами или влиять на работу с техническими устройствами. В случае развития побочных эффектов (сонливость, головокружение, спутанность сознания) следует отказаться от управления транспортным средством и работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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 использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

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:

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

По всем вопросам обращаться по адресу Представительства в РФ:

123022, Москва, ул.2-я Звенигородская, д.13, стр.41

Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01

Представитель фирмы KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto Т.В. Тамкович