ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Нофлюкс®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001461- 200217
СОГЛАСОВАНО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА
Нофлюкс®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ
Рабепразол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

СОСТАВ:
Каждая таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг содержит:
Состав ядра таблетки:
Активное вещество: рабепразол натрия 10 мг.
Вспомогательные вещества: маннитол – 20,0 мг; магния оксид – 31,0 мг; гипролоза – 9,8 мг; гипролоза низкозамещенная – 1,5 мг; магния стеарат – 0,8 мг.
Состав внутренней оболочки таблетки: этилцеллюлоза – 0,6 мг; магния оксид – 0,6 мг.
Состав кишечнорастворимой оболочки таблетки:
гипромеллозы фталат – 8,8 мг; дибутилсебакат – 0,9 мг; краситель железа оксид красный – 0,02 мг; титана диоксид – 0,4 мг; тальк – 0,9 мг.

ОПИСАНИЕ
Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета. Вид на поперечном разрезе: ядро белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Средство понижающее секрецию желез желудка - протонного насоса ингибитор.
Код АТХ: A02BC04

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.

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 предсказуемую на основании периода 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 от 2 до 3 дней.

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.

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

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 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.

Рабепразол быстро 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 (Cmax) 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 замедляет абсорбцию рабепразола на 4 часа и более, однако ни Cmax, ни степень абсорбции не изменяются.

Распределение.

У человека степень связывания рабепразола с белками плазмы составляет около 97 %.

Биотрансформация и выведение.

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 гемодиализ (клиренс креатинина <5мл/мин/1,73м2), 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.

Хронический компенсированный цирроз

Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол натрия в дозе 20 мг 1 раз в день, хотя AUC удвоена и Cmax 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 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 период полувыведения в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как Cmax увеличивается на 40%.

Нарушение функции печени

После однократного применения рабепразола в дозе 20 мг пациентам с легкой или средней степени тяжести печеночной недостаточностью AUC увеличилось в 2 раза и период полувыведения увеличился в 2-3 раза, относительно здоровых лиц. При приеме препарата в дозе 20 мг в течение 7 дней AUC увеличилась в 1,5 раза и Cmax только в 1,2, относительно здоровых лиц. Период полувыведения рабепразола у пациентов с нарушением функции печени составил 12,3 часов относительно здоровых лиц 2,1 ч.

Показание к применению

Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в т.ч. симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, кислая отрыжка).

Противопоказания

• гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ препарата;

• беременность;
• период грудного вскармливания;
• возраст до 18 лет.

С осторожностью
тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и лактации
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. Нофлюкс® 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, и поэтому Нофлюкс® нельзя назначать кормящим женщинам.

Способ применения и дозы
Внутрь, в дозе 10 мг один раз в сутки.
Таблетки препарата Нофлюкс® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Рекомендуется прием препарата утром, перед приемом пищи. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия, но рекомендуемое время приема таблеток Нофлюкс® способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения.
При отсутствии эффекта в течение первых трех дней лечения необходим осмотр специалиста.
Максимальный курс лечения без консультации врача – 14 дней.

Побочное действие
Исходя из опыта клинических исследований, можно сделать вывод, что Нофлюкс® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер.
При приеме препарата Нофлюкс® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек.
Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:
Очень частые (≥1/10)
Частые (≥1/100, <1/10)
Нечастые (≥1/1000, <1/100)
Редкие (≥1/10000, <1/1000) Очень редкие (<1/10000), включая единичные случаи.
По ходу клинических исследований и в пострегистрационном периоде сообщалось о следующих побочных реакциях:
Нарушения со стороны иммунной системы: редко - острые системные аллергические реакции.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – лейкоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – анорексия, гипомагниемия; частота неизвестна – гипонатриемия, гипомагнезиемия.
Нарушения со стороны нервной системы: часто- головная боль, головокружение; нечасто – сонливость.

Нарушения психики: часто – бессонница; нечасто – нервозность (взволнованность); редко – депрессия; частота неизвестно – спутанность сознания.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, рвота, тошнота, метеоризм, запор; нечасто – диспепсия, сухость во рту, отрыжка; редко – гастрит, стоматит, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны зрения: редко – нарушение зрения.
Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна - периферический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы: часто – кашель, фарингит, ринит; нечасто – бронхит, синусит.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных ферментов, редко - гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – инфекции мочевыводящих путей, редко - интерстициальный нефрит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь, эритема; зуд, потливость, реакции буллезного типа, крапивница, очень редко - мультифокальная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, частота неизвестна – подострая кожная системная красная волчанка.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы: часто – неспецифические боли, боль в спине; нечасто - миалгия, судороги мышц ног, артралгия переломы костей тазобедренного сустава, запястья или позвоночника.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия.
Общие расстройства и нарушения в месте введенияЖ часто – астения, гриппоподобный синдром; нечасто – боль в груди, озноб, лихорадка.
Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола натрия не наблюдалось.
Согласно данным посмаркетинговых наблюдений при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно увеличении риска возникновения переломов (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка
Симптомы
Данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено.
Лечение
Специфический антидот для препарата Нофлюкс® неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими препаратами и иные формы взаимодействия
Система цитохрома 450
Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (CYP450) в печени. В исследованиях in vitro на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.
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 Cmax для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и Cmax для рабепразола увеличились на 11% и 34%, соответственно, а для 14-гидрокси-кларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и Cmax 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

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 протонного насоса, включая рабепразол.

Антацидные средства

В клинических исследованиях антацидные вещества применялись совместно с рабепразолом натрия. Клинически значимые взаимодействия 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 Cmax и AUC не изменяются.

Циклоспорин

Эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC50 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.

Метотрексат

Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа можно предположить, что одновременный прием ИПП и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ИПП не проводилось.

Особые указания

Ответ пациента на терапию рабепразолом натрия не исключает наличие злокачественных новообразований в желудке.

Таблетки препарата Нофлюкс® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия.

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов препарата Нофлюкс® от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Нофлюкс® пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. AUC рабепразола натрия у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Нофлюкс® не требуется.

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 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 Нофлюкс® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы Н2 рецепторов или ингибиторы протонного насоса.

Переломы

Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск переломов был увеличен у пациентов, получавших высокие дозы ИПП длительно (год и более).

Одновременное применение рабепразола с метотрексатом

Согласно литературным данным, одновременный прием ИПП с метотрексатом (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата, может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridium difficile

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, вызванные *Clostridium difficile*.

Пациентам, принимающим препарат Нофлюкс® для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги) без рецепта, следует обратиться к врачу в следующих случаях:

•применение средств для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения в течение 4 недель и более

• появление новых симптомов или изменение ранее наблюдавшихся симптомов у пациентов в возрасте более 55 лет

• случаи ненамеренного уменьшения массы тела, анемии, кровотечений в желудочно-кишечном тракте, дисфагии, боли при глотании, постоянной рвоты или рвоты с кровью и содержимым эпигастрия, случаи язвы желудка или операций на желудке а анамнезе, желтухи и т.д. (в т.ч. нарушение функции печени и почек).

Пациенты, длительное время страдающие от повторяющихся симптомов нарушения пищеварения или изжоги, должны регулярно наблюдаться у врача. Пациенты в возрасте более 55 лет, ежедневно принимающие безрецептурные препараты для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения должны проинформировать об этом своего лечащего врача.

Снижение кислотности желудочного сока при применении рабепразола, вызывает увеличение количества бактерии, присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение данным препаратом повышает риск желудочно-кишечных инфекций, вызываемых Salmonella, Campylobacter и Clostridium.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Нофлюкс® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы Н2-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При применении других препаратов пациентам следует проконсультироваться с фармацевтом или врачом перед началом терапии препаратом Нофлюкс®, отпускаемым без рецепта.

Пациенты должны сообщить врачу перед началом применения препарата Нофлюкс® без рецепта, если им назначено эндоскопическое исследование.

Следует избегать приема препарата Нофлюкс® перед проведением мочевинного дыхательного теста.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени должны обратиться к врачу перед началом терапии препаратом Нофлюкс®, отпускаемым без рецепта, для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги).

Влияние на вождение автомобиля и работу с техникой

Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Нофлюкс® 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. По 7 таблеток помещают в Al/Al-блистер. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

Наименование, юридический и фактический адреса организации-производителя лекарственного препарата
Держатель регистрационного удостоверения:
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, Венгрия
Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529

Производитель:
Лабораториос Ликонса С.А., Испания
Авенида Миралькампо, 7, Полигоно Индустриаль Миралькампо, 19200 Асукека-де-Энарес (Гвадалахара), Испания
Претензии потребителей направлять в
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Творогова Е.В.

Директор по регистрации ЛС
Представительства
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
(Венгрия) г. Москва

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Нофлюкс®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001461-200217
СОГЛАСОВАНО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА
Нофлюкс®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ
Рабепразол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

СОСТАВ:
Каждая таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, содержит:
Состав ядра таблетки:
Активное вещество: рабепразол натрия 20 мг.
Вспомогательные вещества: маннитол – 40,0 мг; магния оксид – 62,0 мг; гипролоза – 19,5 мг; гипролоза низкозамещенная – 3,0 мг; магния стеарат – 1,5 мг.
Состав внутренней оболочки таблетки: этилцеллюлоза – 1,0 мг; магния оксид – 1,0 мг.
Состав кишечнорастворимой оболочки таблетки:
гипромеллозы фталат – 13,6 мг; дибутилсебакат – 1,4 мг; краситель железа оксид желтый – 0,1 мг; титана диоксид – 0,7 мг; тальк – 1,3 мг.

ОПИСАНИЕ
Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета. Вид на поперечном разрезе: ядро белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Средство понижающее секрецию желез желудка - протонного насоса ингибитор.
Код АТХ: A02BC04

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.

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 предсказуемую на основании 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 от 2 до 3 дней.

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.

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

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 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.

Рабепразол быстро 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 (Cmax) 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 замедляет абсорбцию рабепразола на 4 часа и более, однако ни Cmax, ни степень абсорбции не изменяются.

Распределение.

У человека степень связывания рабепразола с белками плазмы составляет около 97 %.

Биотрансформация и выведение.
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 гемодиализ (клиренс креатинина <5мл/мин/1,73м2), 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.
Хронический компенсированный цирроз
Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени переносят рабепразол натрия в дозе 20 мг 1 раз в день, хотя AUC удвоена и Cmax 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 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 период полувыведения в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как Cmax увеличивается на 40%.
Нарушение функции печени
После однократного применения рабепразола в дозе 20 мг пациентам с легкой или средней степени тяжести печеночной недостаточностью AUC увеличилось в 2 раза и период полувыведения увеличился в 2-3 раза, относительно здоровых лиц. При приеме препарата в дозе 20 мг в течение 7 дней AUC увеличилась в 1,5 раза и Cmax только в 1,2, относительно здоровых лиц. Период полувыведения рабепразола у пациентов с нарушением функции печени составил 12,3 часов относительно здоровых лиц 2,1 ч.

Показание к применению
- Язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анастомоза;
- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- Эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит;
- Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;

- Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояние, характеризующиеся патологической гиперсекрецией;
- В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью.

Противопоказания
- гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- беременность;
- период грудного вкармливания;
- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью
- детский возраст;
- тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и лактации
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. Нофлюкс® 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, и поэтому Нофлюкс® нельзя назначать кормящим женщинам.

Способ применения и дозы
Таблетки препарата Нофлюкс® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия.
При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель.
При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. 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 (ГЭРБ) или рефлюкс эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. 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 (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента.
При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день.
Если после четырех недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента.

После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь один раз в день по требованию.

Для лечения синдрома Золлингера-Элисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза – 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для некоторых пациентов дробное дозирование препарата является предпочтительным. Лечение должно продолжаться по мере клинической необходимости. У некоторых больных с синдромом Золлингера-Элисона длительность лечения рабепразолом составляла до одного года.

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

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности концентрация рабепразола в крови обычно выше, чем у здоровых пациентов. При назначении препарата Нофлюкс® пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполяцией результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подкрепляющих эффективность рабепразола натрия для взрослых, и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста.

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

Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста.

Побочное действие

Исходя из опыта клинических исследований, можно сделать вывод, что Нофлюкс® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер.

При приеме препарата Нофлюкс® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

Очень частые (≥1/10)

Частые (≥1/100, <1/10)

Нечастые (≥1/1000, <1/100)

По ходу клинических исследований и в пострегистрационном периоде сообщалось о следующих побочных реакциях:

Редкие (≥1/10000, <1/1000) Очень редкие (<1/10000), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - острые системные аллергические реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – лейкоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – анорексия, гипомагниемия; частота неизвестна – гипонатриемия, гипомагнезиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто- головная боль, головокружение; нечасто – сонливость.
Нарушения психики: часто – бессонница; нечасто – нервозность (взволнованность); редко – депрессия; частота неизвестно – спутанность сознания.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, рвота, тошнота, метеоризм, запор; нечасто – диспепсия, сухость во рту, отрыжка; редко – гастрит, стоматит, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны зрения: редко – нарушение зрения.
Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна - периферический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы: часто – кашель, фарингит, ринит; нечасто – бронхит, синусит.
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных ферментов, редко - гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – инфекции мочевыводящих путей, редко - интерстициальный нефрит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь, эритема; зуд, потливость, реакции буллезного типа, крапивница, очень редко - мультифокальная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, частота неизвестна – подострая кожная системная красная волчанка.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы: часто – неспецифические боли, боль в спине; нечасто - миалгия, судороги мышц ног, артралгия переломы костей тазобедренного сустава, запястья или позвоночника.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия.
Общие расстройства и нарушения в месте введенияЖ часто – астения, гриппоподобный синдром; нечасто – боль в груди, озноб, лихорадка.
Изменений других лабораторных показателей в ходе приема рабепразола натрия не наблюдалось.
Согласно данным посмаркетинговых наблюдений при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно увеличении риска возникновения переломов (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка
Симптомы
Данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено.
Лечение
Специфический антидот для препарата Нофлюкс® неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими препаратами и иные формы взаимодействия
Система цитохрома 450
Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), метаболизируется с участием системы цитохрома Р450 (CYP450) в печени. В исследованиях in vitro на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.
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 Cmax для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и Cmax для рабепразола увеличились на 11% и 34%, соответственно, а для 14-гидрокси-кларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и Cmax 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

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 протонного насоса, включая рабепразол.

Антацидные средства

В клинических исследованиях антацидные вещества применялись совместно с рабепразолом натрия. Клинически значимые взаимодействия 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 Cmax и AUC не изменяются.

Циклоспорин

Эксперименты in vitro с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC50 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.

Метотрексат

Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа можно предположить, что одновременный прием ИПП и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ИПП не проводилось.

Особые указания

Ответ пациента на терапию рабепразолом натрия не исключает наличие злокачественных новообразований в желудке.

Таблетки препарата Нофлюкс® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия.

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов препарата Нофлюкс® от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Нофлюкс® пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. AUC рабепразола натрия у пациентов с тяжелым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Нофлюкс® не требуется.

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 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 Нофлюкс® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы Н2 рецепторов или ингибиторы протонного насоса.

Переломы

Согласно данным наблюдательных исследований можно предположить, что терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к возрастанию риска связанных с остеопорозом переломов бедра, запястья или позвоночника. Риск переломов был увеличен у пациентов, получавших высокие дозы ИПП длительно (год и более).

Одновременное применение рабепразола с метотрексатом

Согласно литературным данным, одновременный прием ИПП с метотрексатом (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата, может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridium difficile

Терапия ИПП может приводить к возрастанию риска желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, вызванные *Clostridium difficile*.

Пациентам, принимающим препарат Нофлюкс® для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги) без рецепта, следует обратиться к врачу в следующих случаях:

•применение средств для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения в течение 4 недель и более

• появление новых симптомов или изменение ранее наблюдавшихся симптомов у пациентов в возрасте более 55 лет

• случаи ненамеренного уменьшения массы тела, анемии, кровотечений в желудочно-кишечном тракте, дисфагии, боли при глотании, постоянной рвоты или рвоты с кровью и содержимым эпигастрия, случаи язвы желудка или операций на желудке а анамнезе, желтухи и т.д. (в т.ч. нарушение функции печени и почек).

Пациенты, длительное время страдающие от повторяющихся симптомов нарушения пищеварения или изжоги, должны регулярно наблюдаться у врача. Пациенты в возрасте более 55 лет, ежедневно принимающие безрецептурные препараты для снятия симптомов изжоги и нарушения пищеварения должны проинформировать об этом своего лечащего врача.

Снижение кислотности желудочного сока при применении рабепразола, вызывает увеличение количества бактерии, присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение данным препаратом повышает риск желудочно-кишечных инфекций, вызываемых Salmonella, Campylobacter и Clostridium.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Нофлюкс® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы Н2-рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

При применении других препаратов пациентам следует проконсультироваться с фармацевтом или врачом перед началом терапии препаратом Нофлюкс®, отпускаемым без рецепта.

Пациенты должны сообщить врачу перед началом применения препарата Нофлюкс® без рецепта если им назначено эндоскопическое исследование.

Следует избегать приема препарата Нофлюкс® перед проведением мочевинного дыхательного теста.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени должны обратиться к врачу перед началом терапии препаратом Нофлюкс®, отпускаемым без рецепта, для кратковременного симптоматического лечения проявлений ГЭРБ и НЭРБ (например, изжоги).

Влияние на вождение автомобиля и работу с техникой

Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Нофлюкс® 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 20 мг. По 7 таблеток помещают в Al/Al-блистер. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Наименование, юридический и фактический адреса организации-производителя лекарственного препарата
Держатель регистрационного удостоверения:
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, Венгрия
Телефон: (36-1)803-5555 Факс: (36-1)803-5529

Производитель:
Лабораториос Ликонса С.А., Испания
Авенида Миралькампо, 7, Полигоно Индустриаль Миралькампо, 19200 Асукека-де-Энарес (Гвадалахара), Испания
Претензии потребителей направлять в
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Творогова Е.В.

Директор по регистрации ЛС Представительства
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва