

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зульбекс®

Zulbex®

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Зульбекс®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** рабепразол

**Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

**на 1 таблетку кишечнорастворимую, покрытую пленочной оболочкой:**

Ядро:

*Действующее вещество:* рабепразол натрия 10,00 мг, эквивалентно рабепразолу 9,42 мг

*Вспомогательные вещества:* маннитол (E421), магния оксид легкий, гипролоза, гипролоза низкозамещенная, магния стеарат

Оболочка (связующий слой): этилцеллюлоза, магния оксид легкий

Оболочка (кишечнорастворимая): гипромеллозы фталат, моноглицериды, диацетилированные, тальк, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172)

**Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с фаской.

**Фармакотерапевтическая группа:** средство, понижающее секрецию желез желудка – протонной помпы 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 (ИПП) и блокирует финальную стадию продукции соляной кислоты. Данный эффект является дозозависимым и приводит к подавлению как базальной, так и стимулированной секреции кислоты, независимо от раздражителя. Рабепразол натрия не обладает антихолинергическими свойствами.

#### *Антисекреторное действие*

После приема внутрь 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 по периоду полувыведения ( $T_{1/2}$ ) (примерно один час). Данный эффект может быть объяснен продолжительным связыванием лекарственного вещества с  $H^+/K^+$  АТФазой париетальных клеток желудка. Величина ингибирующего действия рабепразола натрия на секрецию кислоты достигает плато после трех дней приема рабепразола натрия. При прекращении приема секреторная активность восстанавливается в течение 1-2 дней.

#### *Влияние на уровень гастрина в плазме*

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10 мг или 20 мг рабепразола натрия ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме крови был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию соляной кислоты. Концентрация гастрина возвращалась к исходному уровню обычно в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

#### *Влияние на энтерохромафинноподобные клетки*

При исследовании образцов биопсии тканей 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 энтерохромафинноподобных клеток, в степени выраженности гастрита, в 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 в сутки или 20 мг в сутки) в течение 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 приеме внутрь в дозе 20 мг в течение 2 недель не оказывал влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен, концентрацию паратиреоидного гормона в плазме крови, а также на концентрации кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

### ***Фармакокинетика***

#### **Всасывание**

Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника, и его максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигаются примерно через 3,5 часа после приема дозы 20 мг. Изменение  $C_{max}$  в плазме крови и значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) рабепразола носят линейный характер в диапазоне доз от 10 мг до 40 мг. Абсолютная биодоступность после приема внутрь 20 мг (по сравнению с внутривенным введением) составляет около 52 %. Кроме того, биодоступность не изменяется при многократном применении рабепразола. У здоровых добровольцев  $T_{1/2}$  из плазмы крови составляет около 1 часа (варьируя от 0,7 до 1,5 часов), а суммарный клиренс составляет 3,8 мл/мин/кг. У пациентов с хроническим заболеванием печени AUC увеличена вдвое по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о снижении метаболизма первого прохождения, а  $T_{1/2}$  из плазмы крови 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  $C_{max}$ , ни степень абсорбции не изменяются.

#### **Распределение**

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

#### **Биотрансформация и выведение**

После приема внутрь однократной дозы 20 мг  $^{14}C$ -меченного рабепразола натрия неизменного препарата в моче не было найдено. Около 90 % рабепразола выводится почками главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6), а также в форме двух неизвестных метаболитов, выявленных в ходе токсикологического анализа. Оставшаяся часть принятого рабепразола натрия выводится через кишечник.

Суммарное выведение составляет 99,8 %. Эти данные свидетельствуют о небольшом выведении метаболитов рабепразола натрия с желчью. Основным метаболитом является

тиоэфир (M1). Единственным активным метаболитом является десметил (M3), однако он наблюдался в низкой концентрации только у одного участника исследования после приема 80 мг рабепразола.

#### Фармакокинетика у различных групп пациентов

##### *Терминальная стадия почечной недостаточности*

У пациентов со стабильной почечной недостаточностью в терминальной стадии, которым необходим поддерживающий гемодиализ (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), выведение рабепразола натрия схоже с таковым у здоровых добровольцев. AUC и C<sub>max</sub> у этих пациентов были примерно на 35 % ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем T<sub>1/2</sub> 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 два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

##### *Хронический компенсированный цирроз печени*

Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени хорошо переносят рабепразол натрия в дозе 20 мг один раз в сутки, хотя AUC удвоена и C<sub>max</sub> увеличена на 50 % по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев соответствующего пола.

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста элиминация рабепразола несколько замедлена. После 7 дней приема рабепразола по 20 мг в сутки у пациентов пожилого возраста AUC была примерно вдвое больше, а C<sub>max</sub> повышена на 60 % по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако признаков кумуляции рабепразола не отмечалось.

##### *Полиморфизм изофермента CYP2C19*

У пациентов с замедленным метаболизмом CYP2C19 после 7 дней приема рабепразола в дозе 20 мг в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а T<sub>1/2</sub> – в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как C<sub>max</sub> увеличивается на 40 %.

#### **Показания к применению**

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

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ препарата.

- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### Беременность

Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах рабепразол проникает через плацентарный барьер. Препарат Зульбекс® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода.

#### Период грудного вскармливания

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 препарат Зульбекс® нельзя назначать кормящим женщинам.

### **Способ применения и дозы**

Таблетки принимают внутрь целиком, не разжевывая и не измельчая, по 1 таблетке 10 мг один раз в сутки.

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 Зульбекс® 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 рабепразол натрия обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом имеют слабую или

умеренную степень выраженности и носят преходящий характер.

При применении рабепразола натрия в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, головокружение, сыпь, периферический отек.

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

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	$< 1/10000$
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

редко – острые системные аллергические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

редко – гипомагниемия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови;

редко – гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.

*Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:*

редко – буллезные высыпания, крапивница;

очень редко – мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто – неспецифические боли, боль в спине;

редко – миалгия, артралгия.

*Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей:*

очень редко – интерстициальный нефрит.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

очень редко – гинекомастия.

Изменений других лабораторных показателей при приеме рабепразола натрия не наблюдалось.

Согласно данным пострегистрационных наблюдений при приеме ИПП возможно

увеличение риска возникновения переломов, подострой кожной красной волчанки (ПККВ) и железистых полипов дна желудка (см. раздел «Особые указания»). Редкие сообщения о развитии печеночной энцефалопатии были получены у пациентов с циррозом печени.

## **Передозировка**

### Симптомы

Данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев тяжелой передозировки рабепразолом не было отмечено.

### Лечение

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *Система цитохрома P450*

Рабепразол натрия, как и другие ИПП, метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

Исследования с участием здоровых добровольцев показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными препаратами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 – варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом (независимо от того, как метаболизируют пациенты диазепам – быстро или медленно).

Было проведено исследование комбинированной терапии с антибактериальными препаратами. В данном четырехстороннем перекрестном исследовании участвовали 16 здоровых добровольцев, которые получали 20 мг рабепразола, или 1000 мг амоксициллина, или 500 мг кларитромицина, или комбинацию этих трех препаратов (РАК – рабепразол, амоксициллин, кларитромицин). Показатели AUC и  $C_{max}$  для кларитромицина и амоксициллина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и  $C_{max}$  для рабепразола увеличились на 11 % и 34 % соответственно, а для 14-гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) AUC и  $C_{max}$  увеличились на 42 % и 46 % соответственно для комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Данное увеличение показателей воздействия для рабепразола и кларитромицина не было признано клинически значимым.

### *Взаимодействие вследствие ингибирования секреции желудочного сока*

Рабепразол натрия вызывает устойчивое и продолжительное подавление секреции желудочного сока. Поэтому может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH желудочного сока. При одновременном приеме с рабепразолом натрия абсорбция кетоконазола уменьшается на 30 %, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22 %. Следовательно, при одновременном применении рабепразола натрия с кетоконазолом, дигоксином или другими лекарственными препаратами, для которых абсорбция зависит от pH желудочного сока, пациенты должны находиться под наблюдением врача для решения вопроса о необходимости коррекции дозы.

#### *Атазанавир*

При одновременном применении здоровыми добровольцами атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг с омепразолом (40 мг один раз в сутки) или атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг один раз в сутки) наблюдалось существенное снижение воздействия атазанавира. Абсорбция атазанавира зависит от pH желудочного сока. Хотя одновременный прием с рабепразолом не изучался, схожие результаты ожидаются также для других ингибиторов протонного насоса. Таким образом, не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ИПП, включая рабепразол.

#### *Антацидные средства*

В клинических исследованиях антацидные лекарственные средства применялись одновременно с рабепразолом натрия. Клинически значимого взаимодействия рабепразола натрия с гидроксидом алюминия или с гидроксидом магния не наблюдалось.

#### *Прием пищи*

В клиническом исследовании при приеме рабепразола натрия и пищи с низким содержанием жиров клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Прием рабепразола натрия одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако  $C_{max}$  и AUC не изменяются.

#### *Циклоспорин*

Исследования в условиях *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC<sub>50</sub> 62 мкмоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей  $C_{max}$  для здоровых добровольцев после 20 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола в эквивалентных концентрациях.

#### *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  $T_{1/2}$ . Тем не менее специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ИПП не проводилось.

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

Применение ИПП приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению концентрации хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Повышенный уровень CgA может привести к ошибочной интерпретации результатов лабораторных исследований на наличие нейроэндокринной опухоли. Во избежание этого влияния применение препарата Зульбекс® должно быть временно прекращено, по крайней мере за 14 дней до оценки уровня сывороточной концентрации CgA; необходимость проведения повторного теста следует рассмотреть в случае, если исходный уровень CgA является высоким.

#### **Особые указания**

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

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

В специальном исследовании у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых добровольцев; но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата Зульбекс® пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести. AUC рабепразола натрия у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени примерно в два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациентам с нарушением функции почек или печени коррекции дозы препарата Зульбекс® не требуется.

#### *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. Серьезными побочными явлениями были тетания, аритмия и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающей назначение препаратов магния и отмены терапии ИПП. У пациентов, которым будет назначено длительное лечение

или которые уже принимают ИПП одновременно с такими препаратами, как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать содержание магния в плазме крови до начала лечения ИПП и в период лечения.

Пациенты не должны принимать одновременно с препаратом Зульбекс® другие средства, снижающие кислотность, например блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов или другие ИПП.

#### *Переломы костей*

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

#### *Одновременное применение рабепразола натрия с метотрексатом*

Согласно литературным данным, одновременный прием ИПП с метотрексатом (прежде всего, в высоких дозах) может привести к повышению сывороточной концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить T<sub>1/2</sub>, 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 развития желудочно-кишечных инфекций, вызванных, например, *Clostridium difficile*.

#### *ПККВ*

Имеются сообщения о случаях ПККВ при терапии ИПП. При поражении кожи (особенно на участках, подвергшихся воздействию прямых солнечных лучей), которые сопровождаются артралгией, пациенту необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. Медицинский работник должен принять решение о прекращении терапии рабепразолом. Возникновение ПККВ при предыдущей терапии ИПП может увеличить риск возникновения ПККВ при последующей терапии другими ИПП.

#### *Железистые полипы дна желудка*

Длительное использование ИПП, включая рабепразол, по всей видимости, связано с повышенным риском возникновения железистых полипов дна желудка. Большинство железистых полипов дна желудка бессимптомны. Пациенты с крупными или изъязвленными полипами могут подвергаться риску желудочно-кишечных кровотечений или тонкокишечной непроходимости. Дозировка и продолжительность терапии ИПП для таких пациентов должны быть минимальными.

### **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 управлять транспортными средствами и механизмами. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности.

### **Форма выпуска**

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 14 или 15 таблеток в блистере 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 25 °С, в оригинальном блистере.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают без рецепта.

### **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес**

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

### **Производитель**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

### **Фасовщик (Первичная упаковка)**

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

### **Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)**

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

**Выпускающий контроль качества**

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

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей**

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78

Представитель фирмы

Тамкович Т. В.