

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зулбекс 10 mg стомашно устойчиви таблетки
Зулбекс 20 mg стомашно устойчиви таблетки

Zulbex 10 mg gastro-resistant tablets
Zulbex 20 mg gastro-resistant tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100684/85
Разрешение №	65578-9 30-05-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зулбекс 10 mg стомашно-устойчиви таблетки

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 10 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*), еквивалентен на 9,42 mg рабепразол (*rabeprazole*).

Зулбекс 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*), еквивалентен на 18,85 mg рабепразол (*rabeprazole*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви таблетки

10 mg стомашно-устойчиви таблетки са оранжево-розови, двойно изпъкнали, кръгли таблетки със скосени ръбове с диаметър приблизително 5,7 mm.

20 mg стомашно-устойчиви таблетки са бледо кафяво-жълти, двойно изпъкнали, кръгли с диаметър приблизително 7,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зулбекс таблетки са показани за лечение на:

- активна дуоденална язва
- активна доброкачествена стомашна язва
- симптоматична ерозивна или улцерозна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
- дългосрочно поддържащо лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
- симптоматично лечение на умерена до много тежка гастро-езофагеална рефлуксна болест (симптоматична ГЕРБ)
- синдром на Zollinger-Ellison
- В комбинация с подходящ антибактериален терапевтичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с пептична язвена болест (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни/старческа възраст:

Активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва: Препоръчителната перорална доза за активна дуоденална доброкачествена язва и стомашна язва е една таблетка от 20 mg веднъж дневно, сутрин.



Повечето пациенти с активна дуоденална язва се излекуват в рамките на четири седмици. При малък брой пациенти може да се наложи лечение още четири седмици, за да се постигне излекуване. Повечето пациенти с активна стомашна язва се излекуват за шест седмици. При малък брой пациенти може да се наложи допълнително лечение от шест седмици, за да се постигне излекуване.

Ерозивна или улцерозна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ): Препоръчителната перорална доза за това състояние е една таблетка от 20 mg веднъж дневно в продължение на четири до осем седмици.

Дългосрочно лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ): При дългосрочно лечение може да бъде дадена поддържаща доза Зулбекс 20 mg или 10 mg веднъж дневно в зависимост от терапевтичния отговор на пациента.

Симптоматично лечение на умерена до много тежка гастро-езофагеална рефлуксна болест (симптоматична ГЕРБ): 10 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол върху симптомите по време на четири седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите са премахнати, контрол върху симптомите може да се постигне чрез режим с прием на 10 mg веднъж дневно, когато е необходимо.

Синдром на Zollinger-Ellison: Препоръчителната начална доза за перорален прием при възрастни пациенти е 60 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 120 mg/ден според индивидуалните нужди на пациента. Може да даде еднократна дневна доза до 100 mg/ден. Доза от 120 mg предполага разделяне на отделни дози, 60 mg , два пъти дневно. Лечението трябва да продължи в зависимост от клиничния отговор.

Ерадикация на H. pylori: Пациенти с *H. pylori* инфекция трябва да се подложат на еридикационно лечение. Препоръчва се следната 7-дневна схема:

Зулбекс 20 mg два пъти дневно + кларитромицин 500 mg два пъти дневно и амоксицилин 1 g два пъти дневно.

Бъбречно и чернодробно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" на Зулбекс при лечение на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Деца: Зулбекс не се препоръчва за употреба при деца, тъй като няма опит с употребата му при тази група пациенти.

Начин на приложение

При индикации, изискващи еднократно лечение със Зулбекс, таблетките трябва да се вземат сутрин преди хранене. Въпреки че е доказано, че нито времето, нито приемът на храна повлияват активността на рабепразол натрий, тази схема на лечение ще подобри комплайънса при лечението.

Пациентите трябва да се предупреждават, че Зулбекс таблетки не трябва да се дъвчат или размачкват, а трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към рабепразол натрий, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматичният отговор на лечението с рабепразол натрий не изключва, злокачествен процес в стомаха или в хранопровода, поради което възможността от наличие на злокачествено заболяване трябва да се изключи преди започване на лечението с Зулбекс.

Рискът от реакции на кръстосана свръхчувствителност към субституирани бензимидазоли не може да се изключи.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че таблетките Зулбекс не трябва да се дъвчат и разчупват, а трябва да се поглъщат цели.

Педиатрична популация

Зулбекс не се препоръчва за употреба при деца, тъй като няма опит с употребата му при тази група пациенти.

След пускането на пазара има съобщения на кръвна дискразия (тромбоцитопения и неутропения). В повечето случаи, когато една алтернативна етиология не може да бъде идентифицирана, събитията са били неусложнени и са отшумявали със спиране на приема на рабепразол.

Чернодробни ензими аномалии са били наблюдавани в клинични проучвания и също са били съобщени, след пускането му на пазара. В повечето случаи, когато една алтернативна етиология не може да бъде идентифицирана, събитията са били неусложнени и са отшумявали със спиране на приема на рабепразол.

Няма доказателства за значими проблеми, свързани с безопасността на лекарството при пациенти със слабо изразено до умерено увреждане на черния дроб в сравнение с контролна група пациенти без чернодробно увреждане, съответстващи по възраст и пол. Въпреки това, тъй като няма клинични данни за употреба на рабепразол за лечение на пациенти с тежка чернодробна дисфункция, се препоръчва лекарят да внимава, когато се започва за първи път лечение с Зулбекс при такива пациенти.

Едновременното приложение на атазанавир със Зулбекс не се препоръчва (виж точка 4.5).

Лечението с инхибитори на протонната помпа, включително Зулбекс, евентуално може да повиши риска от стомашно-чревни инфекции, причинени от *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile* (виж точка 5.1).

Тежка хипомагнеземия е докладвана при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП), като рабепразол, за най-малко три месеца, и в повечето случаи за година. Сериозни прояви на хипомагнеземия като гадене, тетания, делириум, конвулсий, замаяност и вентрикуларна аритмия, могат да се проявят, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнеземията преминава след прием на магнезиеви добавки и прекратяване на лечението с ИПП. За пациенти, за които се очаква, че ще бъдат на продължителна терапия, или които приемат ИПП с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнеземия (напр. диуретици), е необходимо медицинските специалисти да вземат под предвид измерването на магнезиевите нива преди започване на лечението с ИПП, както и периодично по време на терапията.

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози продължително време (над 1 година) може рязко да повишат риска от фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб, преобладаващи при пациенти в напреднала възраст или в присъствието на други рискови фактори. Подробни изследвания, показват, че инхибиторите на протонната помпа,



могат да повишат общият риск от фрактури с 10-40%. Част от това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти, рискови за остеопороза, трябва да получат, според съвременните клинични насоки, адекватен прием на витамин D и калций.

Едновременна употреба на рабепразол с метотрексат

Литературни данни предполагат, че едновременната употреба на инхибитори на протонната помпа с метотрексат (предимно при висока доза; вж информация за предписване на метотрексат) може да повиши и удължи серумните нива на метотрексат и / или на неговите метаболити, довеждайки до метотрексатна токсичност. При прилагане на високи дози метотрексат, при някои пациенти може да се разглежда временно прекратяване на PPI.

Влияние върху абсорбцията на витамин B12

Рабепразол натрий, като всички лекарства, потискащи образуването на стомашна киселина, може да намали абсорбцията на витамин B12 (цианкобаламин) поради хипо- или а-хлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин B12 при дългосрочна терапия или ако са наблюдавани съответните клинични симптоми.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Зулбекс. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Повлияване на лабораторните резултати

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението със Зулбекс трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Бъбречно увреждане

Наблюдаван е остър тубулоинтерстициален нефрит (TIN) при пациенти, приемащи рабепразол, и той може да се появи по всяко време в хода на лечението с рабепразол (вж. точка 4.8). Острият тубулоинтерстициален нефрит може да прогресира до бъбречна недостатъчност. Рабепразол трябва да бъде прекратен в случай на подозиран TIN и своевременно следва да се започне подходящо лечение.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рабепразол натрий осъществява пълно и дълго продължаващо инхибиране на стомашната киселинна секреция. Може да се появи взаимодействие със съединения, чиято резорбция зависи от рН. Едновременното прилагане на рабепразол натрий с кетоконазол или итраконазол може значително да понижи антигъбичните плазмени нива. Следователно, отделни пациенти може да се нуждаят от наблюдение, за да се адаптира (ако е необходимо) дозата, когато едновременно с Зулбекс те приемат и кетоконазол или итраконазол.

В клинични проучвания, както и в специфични изследвания на междолекарствени взаимодействия е установено, че няма взаимодействие между течни антиацидни препарати, използвани едновременно с Зулбекс.



Едновременното приложение на атазанавир 300 mg / ритонавир с омепразол 10 mg (40 mg веднъж дневно) или 400 mg атазанавир с ланзопразол (60 mg веднъж дневно) при здрави доброволци е довело до значително намаляване на експозицията на атазанавир. Абсорбцията на атазанавир е рН зависима. Въпреки, че не са проучени, подобни резултати се очакват с други инхибитори на протонната помпа. Затова ИПП, включително рабепразол, не трябва да се прилагат едновременно с атазанавир (виж точка 4.4).

Метотрексат

Клинични случаи, публикувани от фармакокинетични проучвания сред населението, и ретроспективни анализи показват, че едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и метотрексат (предимно при висока доза; вж информация за предписване на метотрексат) може да повиши и удължи серумните нива на метотрексат и / или на неговия метаболит хидроксиметотрексат. Въпреки това, официално не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на метотрексат с инхибитори на протонната помпа.

4.6 Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Няма данни за безопасността на рабепразол при бременни жени. Проучвания върху репродукцията, извършени при плъхове и зайци, не са разкрили доказателства за увреждане на фертилитета или увреждане на фетуса, които се дължат на рабепразол натрий, въпреки че се наблюдава слабо фето-плацентарно преминаване при плъхове. Зулбекс е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали рабепразол натрий се екскретира с кърмата при човека. Не са провеждани изследвания при кърмачки. Рабепразол натрий се екскретира, обаче, с кърмата при плъхове. Поради това Зулбекс, не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства и профила на нежеланите лекарствени реакции е малко вероятно Зулбекс да има въздействие върху способността за шофиране или работа с машини. В случай, че се понижи бдителността поради сънливост, се препоръчва да се избягва шофирането и работата със сложни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на клинични изпитания с рабепразол са главоболие, диария, болка в корема, астения, флатуленция, обрив и сухота в устата. Повечето проявили се нежелани реакции по време на клинични проучвания са леки и умерено тежки по тежест и преходни по вид.

Следните нежеланите реакции са съобщени от клинични проучвания и пост-маркетингови изследвания.

Честотите са дефинирани като:

- чести ($> 1/100$, $< 1/10$),
- нечести ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- редки ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- много редки ($< 1/10\ 000$)
- с неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни).

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в ред на отслабване на тяхната сериозност.



Система органи и класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция				
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Левкоцитоза		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност ^{1,2}		
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия		Хипонатриемия
Психични разстройства	Безсъние	Нервност	Депресия		Обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Сомнолентност			
Нарушения на очите			Зрителни смущения		
Съдови нарушения					Периферен едем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Фарингит Ринит	Бронхит Синузит			
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене Коремни болки Констипация Отделяне на газове (флатуленция) Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	Диспепсия Сухота в устата оригване	Гастрит Стоматит Вкусови смущения		Микроскопски колит
Хепато-билиарни нарушения			Хепатит Жълтеница Хепатална енцефалопатия ³		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Зачервяване ²	Сърбеж Изпотяване Булозни реакции ²	Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson	Субакутен кожен лупус еритематозен с (вж. точка 4.4)



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Неспецифична болка/болка в гърба	Миалгия Схващане на краката Артралгия Фрактура на бедро, китка или гръбначен стълб (виж точка 4.4)			
Нарушение на бъбреците и пикочните пътища		Инфекция на уринарния тракт	Туболо-интерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)		
Нарушения на репродуктивната система и гърдата					Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Грипоподобна болест	Болка в гръдния кош Простуда Пирексия			
Изследвания		Повишаване на чернодробните ензими ³	Увеличаване на телесното тегло		

¹ Включва оток на лицето, хипотония и диспнея

² еритема, булозни реакции и реакции на свръхчувствителност обикновено изчезват след прекратяване на лечението.

³ редки съобщения за чернодробна енцефалопатия са получени при пациенти с цироза. При лечението на пациенти с тежка чернодробна дисфункция лекарите трябва да бъдат внимателни при лечение с Зулбекс особено при първоначално прилагане при такива пациенти (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Досега няма опит с преднамерено или случайно предозиране. Максималната установена експозиция не надвишава 60 mg два пъти дневно или 160 mg веднъж дневно. Обикновено ефектите са минимални, представителни за известния профил на нежеланите събития и са обратими без необходимост от по-нататъшна медицинска намеса. Не е известен специфичен антидот. Рабепразол натрий се свързва в голяма степен с протеините и поради това не се диализира. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и трябва да се приложат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на разстройства, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа, АТС код: А02В С04.

Механизъм на действие:

Рабепразол натрий принадлежи към групата на антисекреторните съединения, които представляват субституирани бензимидазоли, които не показват антихолинергични или H_2 хистамин антагонизиращи свойства, а потискат стомашната киселинна секреция чрез специфично инхибиране на ензима H^+/K^+ -АТФ-аза (киселинна или протонна помпа). Този ефект е дозо-зависим и води до инхибирането както на базалната, така и на стимулираната стомашна киселинна секреция, независимо от стимула. Изследванията при животни показват, че след въвеждането му рабепразол натрий бързо изчезва от плазмата и стомашната лигавица. Като слаба основа рабепразол се резорбира бързо при всички приложени дози и се натрупва в киселата среда на париеталните клетки. Рабепразол се превръща в активна сулфонамидна форма чрез протонизация и частично ваимодейства с цистеина на протонната помпа.

Фармако-динамични ефекти:

Антисекреторна активност: След перорално прилагане на рабепразол натрий в доза от 20 mg антисекреторен ефект се появява до един час, като максимален ефект се наблюдава след два до четири часа.

Инхибирането на базалната и стимулираната от храна киселинна секреция 23 часа след първата доза на рабепразол натрий е 69% и 82% съответно, като продължителността на инхибиране продължава до 48 часа. Инхибиторният ефект на рабепразол натрий върху киселинната секреция слабо се повишава при повторно прилагане веднъж дневно, като стабилно състояние на инхибицията се достига след три дни. Когато приложението на лекарството се преустанови, секреторната активност се нормализира за 2 до 3 дни.

Понижената стомашна киселинност, в следствие приложение на всякакви средства, включително инхибитори на протонната помпа като рабепразол, повишава броя на бактериите, които нормално присъстват в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа евентуално може да увеличи риска от стомашно-чревни инфекции, причинени от *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Ефекти върху серумния гастрин: По време на клинични изпитвания пациентите са били лекувани веднъж дневно с 10 до 20 mg рабепразол натрий в продължение на 43 месеца. Серумните нива на гастрин се повишават през първите 2 до 8 седмици, което отразява инхибиторните ефекти върху киселинната секреция и остават стабилни докато продължава лечението. Стойностите на гастрин се връщат към нивата си преди лечението обикновено до 1-2 седмици след преустановяване на терапията.

При биопсични образци от антрум на стомах и фундуса на повече от 500 пациенти, приемащи рабепразол или на сравнителна терапия в продължение до 8 седмици, не са били установени промени в хистологията на ентохромафиноподобните (ECL) клетки, степента на гастрита, честотата на атрофичен гастрит, чревната метаплазия или разпространението на *H. pylori* инфекция. При повече от 250 пациенти, проследявани в продължение на 36 месеца няма значима промяна в първоначално представените находки.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с



цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Други ефекти: Досега не са били открити системни ефекти на рабепразол натрий в ЦНС, сърдечно-съдовата и дихателната системи. Рабепразол натрий, прилаган в перорални дози от 20 mg в продължение на 2 седмици, не е оказал ефект върху тироидната функция, метаболизма на въглехидратите или върху циркулиращите нива на паратироидния хормон, кортизола, естрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фоликуло-стимулиращия хормон (FSH), лутеинизиращия хормон (LH), ренина, алдостерона или соматотропния хормон.

Клинична ефикасност и безопасност

Изследвания при здрави доброволци показват, че няма клинично значими взаимодействия между рабепразол натрий и амоксицилин. Рабепразол няма неблагоприятно влияние върху плазмените концентрации на амоксицилин или кларитромицин, когато се прилага едновременно с тях с цел ерадикация на *H. pylori* инфекция в горната част на гастро-интестиналния тракт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Зулбекс е ентеро-солвентна (стомашно-устойчива) таблетирана форма на рабепразол натрий. Тази лекарствена форма е необходима, защото рабепразол натрий е киселинно неустойчив. Поради това резорбцията на рабепразол натрий започва едва след като таблетката напусне стомаха.

Резорбцията е бърза, като максимални плазмени нива на рабепразол натрий се достигат приблизително 3,5 часа след доза от 20 mg. Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на рабепразол натрий и AUC са линейни при дозови граници от 10 mg до 40 mg. Абсолютната бионаличност при перорална доза от 20 mg (в сравнение с интравенозно приложение) е около 52%, което се дължи до голяма степен на пресистемния метаболизъм. Освен това, бионаличността изглежда не се увеличава при повторно приложение. При здрави доброволци плазменият полуживот е приблизително един час (варира от 0,7 до 1,5 часа) и общия клирънс се очаква да бъде 283 ± 98 ml/min. Няма клинично значими взаимодействия с храната. Нито храната, нито времето на прилагане през деня повлияват резорбцията на рабепразол натрий.

Разпределение:

Рабепразол натрий се свързва с плазмените протеини при човека около 97%.

Биотрансформация и елиминиране:

Рабепразол натрий, както и други представители на класа на инхибиторите на протонната помпа (ИПП) се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP450) лекарства метаболизираща чернодробна система. Изследвания *in vitro* на човешки чернодробни микрозоми показват, че рабепразол натрий се метаболизира от изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). При тези изследвания, в очакваните плазмени концентрации рабепразол натрий нито индуцира, нито инхибира CYP3A4 и въпреки че изследванията *in vitro* не винаги предсказват състоянието *in vivo*, тези заключения посочват, че не се очакват взаимодействия между рабепразол и циклоспорин. При хората тιοетер (M1), карбоксилна киселина (M6) със сулфон (M2) са основни плазмени метаболити, докато дезметил-тιοетер (M4) и конюгатът на меркаптуровата киселина са второстепенни метаболити и се откриват в по-ниски нива. Само дезметиловият метаболит (M3) има малка секреторна активност, но не е представен в плазмата.

При единична орална доза от 20 mg, маркиран с ^{14}C рабепразол натрий няма излъчване на непроменено лекарство с урината. Приблизително 90% от дозата се елиминира с урината главно като два метаболита: конюгат на меркаптуровата киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плюс два непознати метаболита. Остатъкът от дозата се открива във фекалиите.



Пол: Съобразно телесното тегло и ръста, няма съществени разлики във фармакокинетичните параметри в зависимост от пола след единичен прием на 20 mg рабепразол.

Бъбречно увреждане:

При пациенти със стабилна и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи поддържаща хемодиализа (креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), разпределението на рабепразол е много сходно с това при здрави доброволци. AUC и C_{max} при тези пациенти са с около 35% по-ниски от съответните им стойности при здрави доброволци. Средното време на полуживот на рабепразол е 0,82 часа при здрави доброволци, 0,95 часа при пациенти по време на диализа и 3,6 часа - след диализа. Клирънсът на лекарството при пациенти с бъбречно заболяване, изискващи поддържаща хемодиализа е приблизително два пъти по-висок отколкото при здрави доброволци.

Чернодробно увреждане:

След единичен прием на 20 mg рабепразол пациенти с хронично леко до средно чернодробно увреждане AUC се удвоява и има 2-3кратно повишаване на времето на полуживот на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. Обаче, след прием на доза от 20 mg/дневно за 7 дни AUC се повишава едва до 1,5-кратно, а C_{max} е едва до 1,2-кратно. Времето на полуживот на рабепразол при пациенти с чернодробно увреждане е 12,3 часа в сравнение с 2,1 часа при здрави доброволци.

Фармакодинамичният отговор (контрол на стомашното pH) и при двете групи са клинично сравними.

Пациенти в старческа възраст:

При лица в старческа възраст елиминирането на рабепразол натрий в известна степен е намалено. След 7-дневен прием на 20 mg рабепразол натрий, AUC приблизително се удвоява, C_{max} се увеличава с 60%, а $t_{1/2}$ се увеличава приблизително до 30% в сравнение с млади здрави доброволци. Няма доказателство за кумулиране на рабепразол натрий.

Други специални популации:

Полиморфизъм на CYP2C19: След ежедневен прием на доза от 20 mg рабепразол за 7 дни бавните метаболити CYP2C19 имат параметри AUC и $t_{1/2}$ приблизително 1,9 и 1,6 пъти по-високи спрямо съответните параметри при бързите метаболити, докато C_{max} се повишава едва до 40%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са неклинични ефекти само при експозиция, достатъчно по-голяма от максималната допустима при хора като резултатите, отнесени към безопасността при хора са незначителни, отнесени към данните при животни.

Проучванията за мутагенност дават съмнителни резултати. Тестове за лимфом при мишки са позитивни, но *in vivo* микронуклеарни тестове, както и *in vivo* и *in vitro* ДНК тестовете са негативни. Резултатите от проучванията за канцерогенност не представляват никакъв особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол (E421)

Магнезиев оксид, лек (E530)



Хидроксипропил целулоза (E463)
Хидроксипропил целулоза, частично заместена (E463)
Магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка на таблетката:

Етилцелулоза (E462)
Магнезиев оксид, лек (E530)
Хипромелозев фталат
Диацетиран моноглицерид (E472a)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172) – само за таблетките от 10 mg
Жълт железен оксид (E172) - само за таблетките от 20 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Големина на опаковката (блистер OPA/Al/PVC филм и алуминиево фолио): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 и 100 стомашно-устойчиви таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100684 – Зулбекс 10 mg стомашно-устойчиви таблетки
Рег. № 20100685 – Зулбекс 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 25.10.2010
Дата на последно подновяване: 30.09.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08 Май 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

