

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zulbex 10 mg gastrorezistentna tableta
Zulbex 20 mg gastrorezistentna tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zulbex 10 mg gastrorezistentna tableta
Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 10 mg natrijevog rabeprazolata, što odgovara 9,42 mg rabeprazola.

Zulbex 20 mg gastrorezistentna tableta
Jedna gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg natrijevog rabeprazolata, što odgovara 18,85 mg rabeprazola.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

10 mg gastrorezistentne tablete su narančasto ružičaste boje, izbočene, okrugle, sa zakošenim rubovima.

20 mg gastrorezistentne tablete su lagano smečkasto žute boje, izbočene, okrugle.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zulbex tablete su indicirane:

- za liječenje aktivnog ulkusa na dvanaesniku,
- za liječenje aktivnog benignog ulkusa na želucu,
- za liječenje simptomatske erozivne ili ulcerozne gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB),
- za dugotrajnu kontrolu GERB-a (terapija održavanja),
- za simptomatsko liječenje umjerenog do veoma teškog oblika GERB-a (simptomatski GERB),
- za liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma,
- za uklanjanje infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* kod bolesnika s peptičkim ulkusom - u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima (pogledajte poglavlje 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i stariji bolesnici:

Aktivni ulkus na dvanaesniku i aktivni benigni ulkus na želucu: Preporučena peroralna doza za aktivni ulkus na dvanaesniku i aktivni benigni ulkus na želucu je 20 mg jedanput na dan i to ujutro.

Većina bolesnika s aktivnim ulkusom na dvanaesniku se izliječi za četiri sedmice, kod nekih su ponekad potrebna još dodatne četiri sedmice liječenja. Većina bolesnika s aktivnim benignim ulkusom na želucu se izliječi za šest sedmica, a kod nekih je ponekad potrebno još dodatnih šest sedmica liječenja.

Erozivna ili ulcerozna gastroezofagealna refluksna bolest (GERB): Preporučena peroralna doza za tu bolest je 20 mg jedanput na dan, a potrebno ju je uzimati četiri do osam sedmica.

Dugotrajna kontrola GERB-a (terapija održavanja): Za dugotrajnu kontrolu možemo primijeniti dozu

Odobreno
ALMBIH
4.3.2024.

održavanja od 20 mg ili 10 mg lijeka Zulbexa jedanput na dan ovisno o reakciji bolesnika.

Simptomatsko liječenje umjerenog do teškog GERB-a (simptomatski GERB): 10 mg jedanput na dan kod bolesnika bez ezofagitisa. Ako tokom četiri sedmice simptomi nisu uklonjeni, potrebne su dodatne pretrage. Kad simptomi nestanu, bolesnik ih kasnije može uspješno kontrolirati dozom od 10 mg jedanput na dan po potrebi.

Zollinger-Ellisonov sindrom: Preporučena početna doza za odrasle je 60 mg jedanput na dan. Dozu možemo povećavati do 120 mg na dan, ovisno o potrebama pojedinog bolesnika. Dozvoljene su jednokratne doze do 100 mg. Dozu od 120 mg možda će trebati podijeliti na dvije doze po 60 mg. S liječenjem treba nastaviti sve dok postoje kliničke indikacije.

Uklanjanje infekcije bakterijom H. pylori: Bolesnike s infekcijom bakterijom *H. pylori* treba liječiti eradikacijskim liječenjem. Preporučuje se 7-dnevno davanje sljedeće kombinacije:

20 mg lijeka Zulbexa dvaput na dan, 500 mg klaritromicina dvaput na dan i 1 g amoksicilina dvaput na dan.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre: Bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre ne treba prilagođavati doze.

O primjeni lijeka Zulbexa kod liječenja bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije pogledajte poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza.

Pedijatrijska populacija

Upotreba lijeka Zulbexa u liječenju djece nije preporučljiva jer nema iskustava s njegovom primjenom kod te skupine bolesnika.

Način primjene

Kod indikacija kod kojih je potrebno doziranje jedanput na dan, bolesnik mora uzimati Zulbex tablete ujutro, prije doručka. Iako vrijeme uzimanja kao ni unos hrane ne utiču na djelovanje rabeprazola, takva satnica poboljšava bolesnikovu suradnju.

Bolesnike treba upozoriti da Zulbex tablete ne smiju žvakati ili drobiti, nego ih moraju progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili bilo koju pomoćnu supstancu. navedenu u poglavlju 6.1.

Trudnoća i dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Budući da simptomatski odgovor na liječenje rabeprazolom ne isključuje mogućnost maligne bolesti želuca ili jednjaka, prije početka liječenja lijekom Zulbexom moramo isključiti mogućnost maligne bolesti.

Kod bolesnika na dugotrajnom liječenju (naročito onih koji se liječe više od jedne godine) potrebne su redovite kontrole.

Rizik za pojavu križanih reakcija preosjetljivosti sa supstituiranim benzimidazolima ne možemo isključiti.

Bolesnike treba upozoriti da Zulbex tablete ne smiju žvakati ili drobiti, nego ih moraju progutati cijele.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Zulbexa u liječenju djece nije preporučljiva jer ne postoje iskustva s njegovom primjenom kod te skupine bolesnika.

U postmarketinškom razdoblju izvještavali su o krvnim diskrazijama (trombocitopeniji i neutropeniji). U većini slučajeva, kod kojih nije bilo moguće ustanoviti drugi uzrok, ovi učinci nisu bili komplicirani i nestali su nakon prekida liječenja rabeprazolom.

U kliničkim istraživanjima i nakon izlaska na tržište izvještavali su o nepravilnostima u razini jetrenih enzima. U većini slučajeva, kod kojih nije bilo moguće ustanoviti drugi uzrok, ti učinci nisu bili komplicirani i nestali su nakon prekida liječenja rabeprazolom.

U istraživanju kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nisu našli dokaze o značajnim teškoćama u vezi s neškodljivošću lijeka u komparaciji sa zdravim kontrolnim osobama koje su se poklapale prema dobi i spolu. Budući da nema nikakvih kliničkih podataka o upotrebi rabeprozola kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kod njih se preporučuje da liječnik bude oprezan kod prvog uvođenja liječenja Zulbexom.

Istovremeno uzimanje atazanavira i lijeka Zulbexa nije preporučljivo (pogledajte poglavlje 4.5).

Liječenje inhibitorima protonske pumpe, uključujući Zulbex, može eventualno povećati rizik za gastrointestinalne infekcije uzročnicima kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile* (pogledajte odjeljak 5.1).

Jaka hipomagnezemija prijavljena je kod bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe kao što je rabeprazol tijekom najmanje tri mjeseca te u većini slučajeva tijekom jedne godine. Mogu se pojaviti jake manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, no one mogu započeti neprimjetno te ih se može previdjeti. Kod većine bolesnika hipomagnezemija se poboljšala nakon nadomještanja magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.

Kod bolesnika za koje se očekuje dugotrajno liječenje ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici trebaju razmotriti mjerenje razina magnezija prije početka liječenja inhibitorima protonske pumpe i periodično tokom liječenja.

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom dugotrajne primjene (> 1 godina), mogu neznatno povećati rizik od prijeloma kuka, zapešča i kralježnice, uglavnom kod starijih ili u prisustvu drugih prepoznatih faktora rizika. Opsevacijska ispitivanja sugeriraju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati cjelokupni rizik od frakture za 10 - 40 %. Malo od tog povećanja može nastati zbog drugih faktora rizika. Za bolesnike s rizikom od osteoporoze treba brinuti u skladu s važećim kliničkim smjernicama, uz odgovarajući unos vitamina D i kalcija.

Istovremena primjena rabeprozola i metotreksata

Literaturni podaci sugeriraju da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe i metotreksata (prvenstveno kod visoke doze; pogledajte informaciju o propisivanju metotreksata) može povisiti i prolongirati serumske razine metotreksata i/ili njegovih metabolita, te eventualno dovesti do toksičnosti metotreksata. Kod primjene visoke doze metotreksata, može se kod nekih bolesnika razmotriti privremeno ustezanje inhibitora protonske pumpe.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B₁₂

Natrij rabeprazolat, kao i svi lijekovi koji blokiraju lučenje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. Ovu činjenicu treba uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenom zalihom vitamina B₁₂ ili s faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ kod dugotrajnog liječenja te ukoliko su zabilježeni odnosni klinički simptomi.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, osobito na području kože koje je izloženo suncu te ako su praćene artralgijom, bolesnik treba odmah zatražiti medicinsku pomoć, a liječnik treba razmotriti prekid davanja Zulbexa. SCLE nakon prethodnog liječenja inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik za SCLE uz druge inhibitore protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Zulbexom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledajte poglavlje 5.1). Ukoliko se nakon početnog mjerenja CgA i razine gastrina ne vrate u rang referentnih vrijednosti, mjerenja je potrebno ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Oštećenje bubrega

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) primijećen je u bolesnika koji su uzimali rabeprazol i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije rabeprazolom (vidjeti dio 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis može napredovati do zatajenja bubrega. U slučaju sumnje na TIN potrebno je prekinuti primjenu rabeprazola i odmah započeti odgovarajuće liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rabeprazol jako i dugotrajno koči izlučivanje želučane kiseline, pa može doći do međusobnog djelovanja s aktivnim supstancama čija apsorpcija ovisi o vrijednosti pH. Budući da istovremeno davanje rabeprazola i ketokonazola ili itraconazola može uzrokovati znatno smanjivanje plazmatske koncentracije antimikotika, kod istovremenog uzimanja ketokonazola ili itraconazola i lijeka Zulbexa potrebno je pratiti pojedine bolesnike, kako bismo ustanovili je li potrebno prilagođavanje doze.

U kliničkim istraživanjima, antacide su davali zajedno s rabeprazolom; u specifičnom istraživanju nisu ustanovili nikakve interakcije s tekućim antacidima.

Istovremeno davanje 300 mg atazanavira ili 10 mg ritonavira i omeprazola (40 mg jedanput na dan) ili 400 mg atazanavira i lansoprazola (60 mg jedanput na dan) uzrokovalo je kod zdravih dobrovoljaca znatno smanjivanje izloženosti atazanaviru. Apsorpcija atazanavira ovisna je o vrijednosti pH. Iako istraživanja nisu bila provedena, kod primjene drugih inhibitora protonske pumpe očekuju se slični rezultati, pa se zato inhibitori protonske pumpe, uključujući rabeprazol, ne smiju davati istovremeno s atazanavirom (pogledajte poglavlje 4.4).

Metotreksat

Izveštaji o slučajevima koji su objavljeni prilikom farmakokinetičkih ispitivanja na ljudima i retrospektivne analize ukazuju da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe i metotreksata (prvenstveno kod visoke doze; pogledaj informaciju o propisivanju metotreksata) može povisiti i prolongirati serumske razine metotreksata i/ili njegovog metabolita hidrosimetotreksata. Unatoč tome, formalna ispitivanja interakcije metotreksata i inhibitora protonske pumpe nisu provedena.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o neškodljivosti upotrebe rabeprazola tokom trudnoće. U studijama razmnožavanja na štakorima i kunićima, rabeprazol nije utjecao na fertilitet i nije imao štetnih učinaka na plod, iako je fetoplacentarni krvotok kod štakora smanjen. Lijek Zulbex je kontraindiciran tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da se rabeprazol izlučuje u majčino mlijeko. Iako studija kod dojilja nije bilo, budući da se rabeprazol kod štakora izlučuje u mlijeko, lijek Zulbex ne smije se upotrebljavati u razdoblju dojenja.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

S obzirom na farmakodinamska svojstva i profil nepoželjnih učinaka, nije vjerojatno da bi lijek Zulbex uticao na sposobnost vožnje i rad na mašinama. Ako ipak zbog pospanosti dođe do smanjene pažnje, preporučljivo je da bolesnici izbjegavaju vožnju i upravljanje kompliciranim mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave o kojima su najčešće izvještavali u kliničkim ispitivanjima s rabeprazolom bile su glavobolja, proljev, bolovi u trbuhu, astenija, nadimanje, osip i suha usta. Većina nuspojava do kojih je došlo tokom kliničkih istraživanja bila je blaga ili umjerena i prolazna.

U kliničkim istraživanjima i postmarketinškom razdoblju izvještavali su o sljedećim nuspojavama.

Nuspojave se prema učestalosti razvrstane u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),

- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz razpoloživih podataka).

U razvrstavanju prema učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Organski sistem	Česte	Povremene	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznata učestalost
Infekcijske i parazitarne bolesti	infekcija				
Bolesti krvi i limfnog sistema			neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza		
Bolesti imunološkog sistema			preosjetljivost ^{1,2}		
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija		Hiponatrijemija, hipomagnezemija ⁴
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	nervoza	depresija		smušenost
Bolesti nervnog sistema	glavobolja, omaglica	somnolencijaa			
Očne bolesti			poremećaji vida		
Krvožilne bolesti					periferni edem
Bolesti dišnih organa, prsnog koša i mediastinalnog prostora	kašalj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinusitis			
Bolesti probavnih organa	proljevanje, povraćanje, nauzeja, bolovi u trbuhu, zatvor, nadimanje, fundusni žljezdani polipi (benigni)	dispepsija, suha usta, podrigivanje	gastritis, stomatitis, poremećaji okusa		mikroskopski kolitis
Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda			hepatitis, žutica, hepatična encefalopatija ³		
Bolesti kože i potkožnog tkiva		osip, eritem ²	pruritus, znojenje, bulozne reakcije ²	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)	Subakutni kožni lupus eritematosus ⁴
Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nespecifični i bolovi, bolovi u leđima	mijalgija, grčevi u nogama, artralgijska, prijelom kuka,			

		zapešća ili kralježnice (pogledajte poglavlje 4.4)			
Bolezni sečil		infekcija mokraćnih organa	Tubulointersticijsk i nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)		
Poremećaji reprodukcije i dojki					ginekomastija
Opšte tegobe i promjene na mjestu aplikacije	astenija, gripi slična bolest	bolovi u prsnoj koži, zimica, povišena tjelesna temperatura			
Pretrage		povišene razine jetrenih enzima ³	povećanje tjelesne mase		

¹ Uključuje oticanje lica, hipotenziju i dispneju.

² Eritem, bulozne reakcije i reakcije preosjetljivosti su obično nestali nakon prekida liječenja.

³ Kod bolesnika s cirozom rijetko su izvještavali o hepatičnoj encefalopatiji. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije preporučljivo je da ljekar bude oprezan kod prvog uvođenja liječenja Zulbexom (pogledajte poglavlje 4.4).

⁴ Vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi (dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Iskustva s namjernim ili slučajnim prevelikim doziranjem lijeka su ograničena. Najveća ustanovljena doza nije bila veća od 60 mg dvaput na dan odnosno 160 mg jedanput na dan. Učinci su obično minimalni i odgovaraju poznatom profilu nuspojava te su reverzibilni bez daljnjeg liječničke intervencije. Specifični antidot nije poznat. Budući da se rabeprazol u velikoj mjeri veže na plazmatske bjelančevine, dijalizom ga ne možemo ukloniti iz tijela. Kao što vrijedi za sve druge slučajeve prevelikog doziranja, liječenje mora biti simptomatsko s općim mjerama potpore.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

**Odobreno
ALMBIH
4.3.2024.**

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe, ATC šifra: A02BC04.

Mehanizam djelovanja

Rabeprazol spada u skupinu antisekrecijskih lijekova, supstituiranih benzimidazola, koji nemaju antiholinergički i antagonistički učinak na histaminske H₂-receptore, nego specifičnim inhibiranjem H⁺/K⁺-ATP-aze (kiselinske ili protonske pumpe) smanjuju izlučivanje želučane kiseline. Učinak je ovisan o dozi i uzrokuje inhibiranje kako bazalnog tako i stimuliranog izlučivanja želučane kiseline bez obzira na stimulus. Studije na životinjama pokazuju da se rabeprazol nakon doziranja brzo izlučuje iz plazme i želučane sluznice. Kao slaba baza, rabeprazol se brzo apsorbira bez obzira na veličinu doze i nakuplja se u kiseloj sredini parijetalnih stanica. Rabeprazol se pretvara u aktivni sulfonamidni oblik protonacijom i zatim reagira s raspoloživim cisteinima na protonskoj pumpi.

Farmakodinamički učinci

Antisekrecijsko djelovanje: Nakon uzimanja 20 mg rabeprazola do antisekrecijskog učinka dolazi u jednom satu, a najveći učinak se pojavljuje kroz dva do četiri sata. Inhibiranje bazalnog izlučivanja kiseline 23 sata nakon prve doze rabeprazola je 69-postotno, a inhibiranje hranom induciranog izlučivanja kiseline je 82-postotno. Inhibicija traje do 48 sati. Inhibitorski učinak rabeprazola na izlučivanje kiseline lagano se povećava nakon višekratnih doza jedanput na dan, a nakon tri dana se ustali. Nakon prestanka uzimanja lijeka, izlučivanje kiseline se normalizira kroz dva do tri dana.

Smanjena želučana kiselost zbog bilo kojeg razloga, uključujući inhibitore protonske pumpe kao što je rabeprazol, povećava broj bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može eventualno povećati rizik od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile*.

Učinci na serumsku koncentraciju gastrina: U kliničkim istraživanjima su bolesnike do 43 mjeseca liječili dozom 10 ili 20 mg rabeprazola jedanput na dan. Serumski koncentracija gastrina se u prvih dva do osam sedmica povećala, što ukazuje na inhibitorski učinak na izlučivanje kiseline, a u nastavku liječenja je ostala stabilna. Nakon prestanka liječenja, obično tokom jedne do dvije sedmice, koncentracija gastrina se vratila na stanje prije liječenja.

U uzorcima biopsija želuca (iz antruma i fundusa) kod više od 500 bolesnika koji su do osam sedmica primali rabeprazol ili sličan lijek, nisu ustanovili promjene u histologiji enterokromafinskih stanica (ECL), stupnju gastritisa, učestalosti atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije ili u raspodjeli infekcije s *H. pylori*. Kod više od 250 bolesnika koji su ih primali 36 mjeseci neprekinutog liječenja nisu opazili nikakve značajne promjene s obzirom na stanje prije liječenja.

Drugi učinci: Do sada nisu ustanovili sustavne učinke rabeprazola na centralni nervni sistem, te na kardiovaskularni i respiratorni sistem. Peroralne doze od 20 mg rabeprazola, koje su davali dvije sedmice, nisu imale učinka na funkciju štitnjače, metabolizam ugljičnih hidrata ili koncentraciju sljedećih hormona u krvotoku: paratireoidnog hormona, kortizona, estrogena, testosterona, prolaktina, kolekistokinina, glukagona, folikul stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), renina, aldosterona ili somatotropnog hormona.

Studije kod zdravih ispitanika pokazale su da rabeprazol nema klinički značajnih interakcija s amoksicilinom. Rabeprazol ne utječe na plazmatsku koncentraciju amoksicilina ili klaritromicina, ako ga istovremeno upotrebljavamo s ciljem uklanjanja infekcije s *H. pylori* u gornjem probavnom traktu.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima, povećava se gastrin u serumu, kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. Također se povećava CgA zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni dokazi sugeriraju da inhibitore protonske pumpe treba prestati davati između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. To omogućuje da razine CgA mogu biti povećane samo u tragovima nakon liječenja inhibitorima protonske pumpe te vraćene na referentni rang.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata studija s referentnim lijekom koji sadrži rabeprazol u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odustala je od obveze podnošenja rezultata studija s referentnim lijekom koji sadrži rabeprazol u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Zollinger-Ellisonovog sindroma, duodenalnog ulkusa i želučanog ulkusa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Odobreno
ALMBIH
4.3.2024.

5.2 Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija: Lijek Zulbex napravljen je u farmaceutskom obliku gastrozistentnih tableta koje sadrže rabeprazol. Ovaj oblik je neophodan zbog nestabilnosti rabeprazola u kiseloj sredini, tako da apsorpcija rabeprazola počinje tek nakon što tableta napusti želudac. Apsorpcija rabeprazola je brza, a najveću plazmatsku koncentraciju dostiže približno 3,5 sata nakon uzimanja 20-miligramske doze. Najveća plazmatska koncentracija (C_{max}) rabeprazola i AUC su linearne u rasponu doza od 10 mg do 40 mg. Apsolutna biološka raspoloživost 20-miligramske peroralne doze (u komparaciji s intravenoznim davanjem) je približno 52-postotna, što je u velikoj mjeri posljedica presistemskog metabolizma. Pored toga, biološka raspoloživost se višekratnim davanjem ne povećava. Kod zdravih ispitanika plazmatsko poluvrijeme iznosi približno jedan sat (od 0,7 do 1,5 sata), a ukupni tjelesni klirens je procijenjen na 283 ± 98 ml/min. Nisu opazili nikakve kliničke interakcije s hranom. Na apsorpciju rabeprazola ne utječu niti hrana niti vrijeme davanja lijeka.

Distribucija: Kod ljudi se na plazmatske bjelancevine veže približno 97 % rabeprazola.

Biotransformacija i izlučivanje: Kao i drugi inhibitori protonske pumpe, rabeprazol se metabolizira preko citokromnog sustava P450 (CYP450). Istraživanja *in vitro* s čovječjim jetrenim kromosomima pokazala su da se rabeprazol metabolizira izoenzimima citokroma CYP450 (CYP2C19 i CYP3A4). U tim istraživanjima rabeprazol u očekivanim plazmatskim koncentracijama nije niti poticao niti inhibirao CYP3A4; iako na temelju studija *in vivo* ne možemo uvijek pouzdano predvidjeti kakav će status biti *in vivo*, ovi rezultati upućuju da između rabeprazola i ciklosporina ne treba očekivati interakcije. Kod ljudi su glavni metaboliti u plazmi tioeter (M1) i karboksilna kiselina (M6), sulfon (M2), desmetil tioeter (M4) i konjugat merkapturane kiseline (M5), a manje su važni metaboliti koji su prisutni u manjoj koncentraciji. Samo desmetilni metabolit (M3) ima slab antisekrecijski učinak, međutim u plazmi nije prisutan.

Nakon jednokratne peroralne doze 20 mg s ^{14}C označenog rabeprazola, mokraćom se nije izlučilo ništa nepromijenjene aktivne supstance. Približno 90 % doze izlučilo se mokraćom uglavnom u obliku konjugata merkapturane kiseline (M5) i karboksilne kiseline (M6) te u obliku dvaju nepoznatih metabolita. Preostali dio doze izlučio se stolicom.

Spot: Kod uzimanja u obzir tjelesne mase i visine nakon jednokratne 20-miligramske doze rabeprazola, među spolovima nije bilo značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima.

Oštećena funkcija bubrega: Kod bolesnika sa stabilnim terminalnim bubrežnim zatajivanjem koji su trebali održavajuću hemodijalizu (klirens kreatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²), raspodjela rabeprazola bila je veoma slična kao kod zdravih dobrovoljaca. Kod tih bolesnika, AUC i C_{max} bile su za približno 35 % manje nego kod zdravih dobrovoljaca. Kod zdravih dobrovoljaca je srednje poluvrijeme rabeprazola 0,82 sata, a kod bolesnika tokom hemodijalize 0,95 sati i nakon dijalize 3,6 sati. Klirens lijeka kod bolesnika s bubrežnom bolesti koji su trebali održavajuću hemodijalizu bio je približno dvaput veći nego kod zdravih dobrovoljaca.

Oštećena funkcija jetre: Nakon davanja jednokratne 20-miligramske doze rabeprazola bolesnicima s blagim do umjerenim hroničnim oštećenjem jetrene funkcije, AUC se podvostručila, a poluvrijeme rabeprazola se u komparaciji sa zdravim dobrovoljcima 2 do 3 puta produljilo. Međutim, nakon 7-dnevnog davanja doze od 20 mg na dan, AUC se povećala samo za 1,5 puta, a C_{max} za 1,2 puta. Poluvrijeme rabeprazola kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije bilo je 12,3 sata u usporedbi s 2,1 sat kod zdravih dobrovoljaca. Farmakodinamski odgovor na normalizaciju vrijednosti pH u želucu u obje skupine bio je klinički usporediv.

Stariji bolesnici: Izlučivanje rabeprazola bilo je kod starijih bolesnika nešto smanjeno. Nakon 7-dnevnog davanja doze od 20 mg rabeprazola na dan, AUC se približno podvostručila, C_{max} se povećala za 60 %, a $t_{1/2}$ se produljilo za približno 30 % u komparaciji sa zdravim mladim dobrovoljcima. Ipak nije bilo nikakvih dokaza o nakupljanju rabeprazola.

Druge posebne populacije

Polimorfizam CYP2C19: Nakon 7-dnevnog davanja doze od 20 mg rabeprazola na dan, kod ispitanika koji imaju spori metabolizam enzimom CYP 2C19, AUC i $t_{1/2}$ bili su približno 1,9 odnosno 1,6 puta veći nego kod onih s dobrim metabolizmom enzimom CYP 2C19, a C_{max} se povećala samo za 40 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prekliničke učinke opazili su samo kod izloženosti koja je značajno premašivala najveću izloženost

Odobreno
ALMBIH
4.3.2024.

kod čovjeka, što ukazuje na zanemariv značaj za klinički primjenu.

Rezultati istraživanja mutagenosti bili su dvosmisleni. Testovi na staničnoj razini limfoma kod miševa bili su pozitivni, a mikronukleusni testovi *in vivo* i testovi popravljivanja DNK *in vivo* i *in vitro* bili su negativni.

Istraživanja kancerogenosti nisu pokazala poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

manitol (E421)

lagani magnezij-oksidi (E530)

hidroksipropilceluloza (E463)

djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza (E463)

magnezij stearat (E572)

Ovojnica:

etilceluloza (E462)

lagani magnezij-oksidi (E530)

hipromelozaftalat

diacetilirani monogliceridi (E472a)

talk (E553b)

titan-dioksidi (E171)

crveni željezo-oksidi (E172) - samo kod jačine 10 mg

žuti željezo-oksidi (E172) - samo kod jačine 20 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navod smisleno nije potreban.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte kod temperature do 25 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage i svjetla.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (OPA/Al/PVC folija, Al folija): 28 gastrozistentnih tableta, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

Odobreno
ALMBIH
4.3.2024.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ZULBEX, gastrorezistentna tableta, 28x10 mg: 04-07.3-2-11031/21 od 03.05.2023. godine

ZULBEX, gastrorezistentna tableta, 28x20 mg: 04-07.3-2-11032/21 od 03.05.2023. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 04.03.2024.

**Odobreno
ALMBIH
4.3.2024.**