SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Rabezol, 20 mg, gastrorezistentna tableta

INN: rabeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rabezol, 20 mg: Jedna gastorezistentna tableta sadrži 20 mg rabeprazol-natrijuma, što odgovara 18,85 mg rabeprazola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta

Rabezol, 20 mg: žuta, filmom obložena, okrugla tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- za liječenje aktivnog ulkusa na dvanaesniku
- za liječenje aktivnog benignog ulkusa na želucu
- za liječenje simptomatske erozivne ili ulcerozne gastroezofagealne refluksne bolest (*GERB*)
- za dugotrajnu kontrolu gastroezofagealne refluksne bolesti (terapija održavanja *GERB*)
- za simptomatsko liječenje umjerenog do veoma teškog oblika gastroezofagealne refluksne bolesti (simptomatska terapija *GERB*)
- za liječenje *Zollinger-Ellison*-ovog sindroma
- za uklanjanje infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* kod bolesnika sa peptičkim ulkusom - u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima. Vidjeti dio 4.2.

4.2. Doziranje i način primjene

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.

Kod većine pacijenata sa aktivnim ulkusom na dvanaesniku se izliječi za četiri sedmice terapije. Međutim, kod pojedinih pacijenata potrebne su dodatne četiri sedmice terapije da bi se postiglo potpuno izlječenje. Kod većine pacijenata sa aktivnim benignim ulkusom na želucu izlječenje se postiže tokom šest sedmica terapije. Međutim, kod pojedinih pacijenata potrebno je dodatnih šest sedmica terapije za potpuno izlječenje.

Erozivna ili ulcerativna gastroezofagealna refluksna bolest (GERB): Preporučena peroralna doza je 20 mg jednom dnevno , tokom četiri do osam sedmica.

Dugotrajna terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (terapija održavanja GERB): Za dugotrajnu terapiju gastroezofagealne refluksne bolesti, može se primijeniti doza održavanja od 20 mg ili 10 mg dnevno, u zavisnosti od odgovora pacijenta.

Simptomatska terapija umjerene ili veoma ozbiljne gastroezofagealne refluksne bolesti (simptomatska terapija GERB): 10 mg jednom dnevno kod pacijenata bez ezofagitisa. Ukoliko se ne postigne kontrola simptoma u toku četiri sedmice terapije, potrebno je dalje ispitivanje pacijenta. Kada dođe do povlačenja

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

simptoma, dalja simptomatska kontrola se može postići primjenom lijeka po potrebi i to 10 mg jednom dnevno, onda kada je potrebno.

Zollinger-Ellison-ov sindrom*:* Preporučena početna doza za odrasle je 60 mg jednom dnevno. Doza se može povećati najviše do 120 mg dnevno, u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta. Može se primijeniti pojedinačna dnevna doza do 100 mg dnevno. Dozu od 120 mg dnevno treba dati u dvije podijeljene doze, tj. 60 mg dva puta dnevno. Terapija treba da traje sve dok za to postoje kliničke indikacije.

Uklanjanje infekcije bakterijom Helicobacter pylori: Kod pacijenta sa *H. pylori*, treba primijeniti terapiju eradikacije. Preporučuje se sljedeća kombinovana terapija u trajanju od sedam dana:

Rabeprazol-natrijum 20 mg dva puta dnevno , klaritromicin 500 mg dva puta dnevno i amoksicilin 1 g dva puta dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka za primjenu lijeka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija
Rabeprazol-natrijum se ne preporučuje za upotrebu kod djece, jer nema dovoljno iskustava u primjeni lijeka kod ove grupe pacijenata.

Način primene
Oralna upotreba.

Za indikacije koje zahtevaju primjenu lijeka Rabezol jednom dnevno, tablete treba uzeti ujutro, prije jela; iako je pokazano da ni vrijeme uzimanja lijeka ni unošenje hrane nemaju uticaja na aktivnost rabeprazol-natrijuma, ovakav način primjene lijeka će olakšati poštovanje propisanog režima doziranja lijeka.

Pacijente treba upozoriti da se Rabezol tablete ne smeju žvakati u ustima ili lomiti, već tabletu treba progutati cijelu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Simptomatski odgovor na primijenjenu terapiju rabeprazol-natrijumom ne isključuje prisustvo gastričnog ili ezofagealnog maligniteta, prema tome mogućnost prisustva maligniteta treba isključiti prije započinjanja terapije lijekom Rabezol.

Pacijente na dugotrajnoj terapiji lijekom (posebno one koji uzimaju lijek duže od godinu dana) treba redovno pratiti.
Ne može se isključiti rizik od ukrštene preosetljivosti sa drugim inhibitorima protonske pumpe ili supstituisanim benzimidazolima.

Pacijente treba upozoriti da se Rabezol tablete ne smeju žvakati ili lomiti u ustima, već tabletu treba progutati celu.

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

U postmarketinškom periodu evidentirani su slučajevi krvnih diskrazija (trombocitopenija i neutropenija). U većini slučajeva gdje se nije mogla identifikovati alternativna etiologija, neželjeni događaji nisu bili komplikovani i povukli su se nakon isključenja rabeprazola iz terapije.

U kliničkim studijama, kao i u postmarketinškom periodu, evidentirane su poremećene vrijednosti enzima jetre. U većini slučajeva u kojima nije mogla da se identifikuje alternativna etiologija, neželjeni događaji nisu bili komplikovani i otklonjeni su nakon što je rabeprazol isključen iz terapije.

U studiji u kojoj su bili uključeni pacijenti sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije bilo pokazatelja značajnih problema povezanih sa bezbjednošću primjene lijeka, u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe pacijenata (odgovarajuće starosti i pola). Međutim, kako nema kliničkih podataka o primjeni lijeka rabeprazol kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre, ljekaru koji propisuje lijek se savjetuje oprez kod prvog uvođenja lijeka rabeprazol u terapiju.

Istovremena primjena lijeka Rabezol sa atazanavirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Terapija lijekovima iz grupe inhibitora protonske pumpe, uključujući i rabeprazol, može da poveća rizik od gastrointestinalnih infekcija izazvanih bakterijama *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile* (vidjeti dio 5.1.).

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (duže od 1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka,zapešća i kralježnice, pretežno kod starijih pacijenata ili u prisustvu drugih prepoznatih faktora rizika. Opservacijska klinička ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od nastanka fraktura za 10 do 40 %. Dio ovih povećanja može biti posljedica uticaja drugih faktora rizika. Pacijenti sa rizikom od nastanka osteoporoze moraju biti zbrinuti u skladu sa važećim kliničkim vodičima; treba obezbijediti adekvatan unos vitamina D i kalcijuma.

Uticaj na laboratorijske analize
Teška hipomagnezemija je primijećena kod pacijenata liječenih inhibitorima protonske pumpe kao što je rabeprazol u periodu od najmanje 3 meseca, a kod većine slučajeva terapija je trajala godinu dana. Ozbiljne
manifestacije hipomagnezemije kao što su slabost, grčevi, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije, mogu početi neprimijetno te ih se može predvidjeti . Kod većine ugroženih pacijenata, stanje hipomagnezemije se poboljšalo nakon uvođenja magnezijuma u terapiju i prekida terapije inhibitorima protonske pumpe.
Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na produženoj terapiji ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe sa digoksinom ili drugim lijekovima koji mogu dovesti do hipomagnezemije (npr. diuretici), ljekar treba da uzme u obzir vrijednosti koncentracija magnezijuma prije započinjanja terapije inhibitorima protonske pumpe i periodično tokom terapije.

Istovremena primena rabeprazola sa metotreksatom
Literaturni podaci ukazuju da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) sa metotreksatom (naročito u visokim dozama; pogledajte informaciju o propisivanju metotreksata) može povećati i produžiti koncentracije metotreksata i/ili njegovog metabolita u serumu, što može dovesti do toksičnosti. Kod primjene metotreksata u visokim dozama treba razmotriti privremeni prekid terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP).

Uticaj na apsorpciju vitamina B12
Rabeprazol-natrijum, kao i svi drugi lijekovi koji blokiraju lučenje kiseline mogu dovesti do smanjenja apsorpcije vitamina B12 (cijanokobalamin), kao posledice hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim rezervama vitamina B12 ili kod pacijenata koji imaju posebne faktore
rizika za nastanak malapsorpcije vitamina B12 ili ako se pojave odgovarajući klinički simptomi.

Subakutni kožni lupus eritematodus (SCLE, engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*)
Inhibitori protonske pumpe povezani su sa vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebno na dijelovima kože izloženim suncu, i ako su udružene sa artralgijom, odmah treba zatražiti medicinsku

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

pomoć, a ljekar treba da razmotri prekid terapije lijekom Rabezol. Ako se nakon terapije inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, povećan je rizik od nastanka SCLE-a tokom primjene drugih inhibitora protonske pumpe.

Interferencija s laboratoijskim testovima
Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Rabezolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjrenja CgA (vidjeti dio 5.1.) . Ukoliko se nakon početka 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 sa 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 itrakonazola može uzrokovati znatno smanjivanje plazmatske koncentracije antimikotika, kod istovremenog uzimanja ketokonazola ili itrakonazola i lijeka Rabezol potrebno je pratiti pojedine bolesnike, kako bismo ustanovili je li potrebno prilagođavanje doze.

U kliničkim istraživanjima, u kojima su antacidi primjenjivani istovremeno sa rabeprazolom, kao i u specifičnom istraživanju interakcija lijekova, nije primijećena interakcija sa tečnim antacidima.

Istovremena primjena lijeka atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sa omeprazolom (40 mg jednom dnevno) ili atazanavir 400 mg sa lansoprazolom (60 mg jednom dnevno) kod zdravih dobrovoljaca, dovela je do značajnog smanjenja sistemske izloženosti atazanaviru. Apsorpcija atazanavira je zavisna od vrijednosti pH u želucu. Iako nisu sprovedene studije, slični rezultati se mogu očekivati i pri istovremenoj primjeni ostalih lijekova iz grupe inhibitora protonske pumpe (IPP). Prema tome lijekove iz grupe IPP, uključujući i rabeprazol, ne treba primjenjivati istovremeno sa atazanavirom (vidjeti dio 4.4.).

Metotreksat
Prikazi slučajeva, objavljene populacijske farmakokinetičke studije i retrospektivna analiza ukazuju da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) sa metotreksatom (naročito u visokim dozama; vidjeti Uputstvo za lijek za metotreksat) može povećati i produžiti koncentracije metotreksata i/ili njegovog metabolita u serumu. Međutim, nisu sprovedene formalne studije o interakcijama metotreksata sa inhibitorima protonske pumpe.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema podataka o neškodljivosti upotrebe rabeprazola kod trudnica. U reproduktivnim studijama sprovedenim na pacovima i kunićima nije bilo dokaza da je primjena rabeprazol-natrijuma dovodila do smanjenja plodnosti ili oštećenja fetusa, iako je kod pacova uočen nizak feto-placentalni transfer. Lijek Rabezol je kontraindikovan u periodu trudnoće .

Dojenje
Nije poznato da li se rabeprazol-natrijum izlučuje u majčino mlijeko. Nisu sprovedene studije kod žena koje doje. Rabeprazol-natrijum se izlučuje putem mliječnih žlijezda pacova. Stoga je rabeprazol kontraindikovan tokom perioda dojenja.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

Na osnovu farmakodinamičkih svojstava i bezbjednosnog profila lijeka, malo je vjerovatno da će rabeprazol-natrijum uticati na smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ako je međutim pažnja smanjena zbog pospanosti, preporučuje se da se izbjegava upravljanje motornim vozilima i rukovanje složenim mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije na rabeprazol, koje su zabilježene tokom kontrolisanih kliničkih studija su bile:
glavobolja, dijareja, abdominalni bol, astenija, nadimanje, osip i suha usta. Većina neželjenih reakcija koje su zabilježene tokom kliničkih studija su po ozbiljnosti bile blage ili umjerene i prolazne.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Navedene neželjene reakcije su zabilježene tokom kliničkih studija i u postmarketinškom periodu, a njihova učestalost je definisana na sljedeći način: često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥ 1/10000 do <1/1000), veoma rijetko (< 1/10000) i nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija				
Poremećaji krvi i limfnog sistema			neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza		
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost[1,2]		
Poremećaji metabolizma i ishrane			anoreksija		hiponatrijemija, hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji	insomnija	nervoza	depresija		konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica	somnolencija			
Vaskularni poremećaji					periferni edem
Očne bolesti			poremećaj vida		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinuzitis			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, povraćanje, nauzeja, abdominalni bol, konstipacija, nadimanje, polipi fundusnih	dispepsija, suha usta, podrigivanje	gastritis, stomatitis, poremaćaj ukusa		mikroskopski kolitis

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

	žlijezda želuca (benigni)				
Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda			hepatitis, žutica, hepatična encefalopatija[3]		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem[2]	pruritus, znojenje, bulozne reakcije[2]	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS)	subakutni/ kutani eritemski lupus (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	nespecifični bol, bol u leđima	mijalgija, grčevi u nogama, artralgija, prijelom kuka, zapešća ili kralježnice (videjti dio 4.4)			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		infekcije urinarnog trakta	Tubulointersticijalni Nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki					ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primene	astenija, sindrom sličan influenci	bol u grudima, drhtavica, povišena tjelesna temperatura			
Ispitivanja		povećane vrijednosti jetreenih enzima[3]	povećanje telesne mase		

[1] Uključujući i oticanje lica, hipotenziju i dispneju
[2] Eritem, bulozne rekacije i reakcije preosetljivosti su se obično povukle nakon obustavljanja terapije.
[3] Rijetki slučajevi hepatičke encefalopatije su prijavljeni kod pacijenata sa cirozom jetre. Kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre, ljekaru koji propisuje lijek se savjetuje oprez kod prvog uvođenja lijeka rabeprazol u terapiju (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

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

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH . Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti na našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici 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 Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Podaci o namjernom ili slučajnom predoziranju lijekom su ograničeni. Maksimalna izloženost lijeku nije bila veća od 60 mg dva puta dnevno ili 160 mg jednom dnevno. Efekti su generalno blagi, predstavljaju poznata neželjena dejstva lijeka i prolazni su, bez potrebe za dodatnom medicinskom intervencijom. Nije poznat specifičan antidot. Rabeprazol-natrijum se u velikom stepenu vezuje za proteine plazme i prema tome ne podliježe dijalizi. Kao i kod drugih slučajeva predoziranja, terapija treba da bude simptomatska i treba primijeniti opšte suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: inhibitori protonske pumpe

ATC šifra: A02BC04

Mehanizam djelovanja
Rabeprazol spada u skupinu antisekrecijskih lijekova, supstituiranih benzimidazola, koji nemaju antiholinergički i antagonički učinak na histaminske H_2- 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 pokazju da se rabeprazole nakon doziranja brzo izlučuje iz plazme i želučane sluznice. Kao slaba baza, rabeprazole 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 oralne primene rabeprazol-natrijuma u dozi od 20 mg, početak antisekretornog efekta se javlja u roku od sat vremena, a maksimalan efekat se ispoljava nakon dva do četiri sata. Inhibiranje bazalnog izlučivanja kiseline 23 sata nakon prve doze rabeprazole je 69 %, a inhibiranje hranom induciranog izlučivanja kisleine je 82 % . Inhibicija traje do 48 sati. Inhibitorni efekat rabeprazol-natrijuma na sekreciju želudačne kisleline se neznatno povećava pri ponovljenom doziranju (tj. pri ponovljenoj primjeni lijeka jednom dnevno), sa postizanjem stanja ravnoteže (*steady state*) posle tri dana. Nakon prestanka uzimanja lijeka, sekretorna aktivnost se normalizuje u toku 2 do 3 dana.

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

Smanjenje sekrecije želudačne kiseline primjenom bilo koje mjere, uključujući primjenu inhibitora protonske pumpe kao što je rabeprazol, povećava broj bakterija koje su normalno prisutne u gastrointestinalnom traktu. Terapija primjenom inhibitora protonske pumpe vjerovatno može da poveća rizik od gastrointestinalnih infekcija kao što su one prouzrokovane *Salmonella, Campylobacter* i *Clostridium Difficile* (vidjeti dio 4.4.).

Efekti na gastrin u serumu:
U kliničkim studijama pacijenti su dobijali rabeprazol-natrijum jednom dnevno u dozi od 10 mg ili 20 mg i terapija je trajala do 43 meseca. Nivoi gastrina u serumu su se povećali tokom prve 2 do 8 sedmica, odražavajući inhibitorni efekat na sekreciju želudačne kiseline i ostali su stabilni u toku trajanja terapije. Vrijednosti gastrina su se vratile na one koje su bile prisutne prije započinjanja terapije, najčešće u roku od 1 do 2 sedmice poslije obustave primjene lijeka.

Rezultati uzoraka dobijenih biopsijom antruma i fundusa želuca kod preko 500 pacijenata koji su primali rabeprazol ili komparativni lijek u trajanju do 8 sedmica nisu pokazali promjene u histologiji ćelija sličnih enterohromafinu (*ECL cells*), stepenu gastritisa, incindenci atrofičnog gastritisa, intestinalnoj metaplaziji ili distribuciji infekcije *H. pylori*. Kod preko 250 pacijenata koji su praćeni tokom 36 mjeseci kontinuirane terapije, nisu nađene značajne promjene rezultata u odnosu na početne vrijednosti.

Ostali efekti:
Sistemski efekti rabeprazol-natrijuma u CNS-u, kardiovaskularnom ili respiratornom sistemu nisu do danas
identifikovani. Primjena rabeprazol-natrijuma oralnim putem u dozi od 20 mg u trajanju od dvije sedmice nije imala efekat na funkciju štitne žlijezde, metabolizam ugljenih hidrata ili vrijednosti u sistemskoj cirkulaciji paratireoidnog hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, holecistokinina, sekretina, glukagona, folikulostimulišućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), renina, aldosterona ili somatotropnog hormona.

Studije kod zdravih dobrovoljaca su pokazale da rabeprazol-natrijum nema klinički značajne interakcije sa amoksicilinom. Rabeprazol ne utiče negativno na koncentracije amoksicilina ili klaritromicina u plazmi kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno, u cilju eradikacije infekcija *H. pylori* gornjih dijelova gastrointestinalnog trakta.

Nivoi gastrina u serumu rastu tokom terapije antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno izlučivanje kiseline. Vrijednosti CgA također raste zbog smanjene kiselosti u želucu. Povećane koncentracije CgA mogu interferirati sa testovima za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju da primjenu inhibitora protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 sedmice prije određivanja CgA. Time se omogućava da se koncentracije CgA koje mogu biti znatno povećane nakon terapije inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata studija s referentnim lijekom koji sadrži rabeprazole u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti (vidjeti dio 4.2. informacije o pedijatrijskoj primjeni).
Evropska agencija za lijekove odustala je od obaveze podnošenja rezultata studija s referentnim lijekom koji sadrži rabeprazole u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Zollinger-Ellisonovog sindroma, duodenalnog ulkusa i želučanog ulkusa (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Farmaceutski oblik lijeka Rabezol je gastrorezistentna tableta koja sadrži rabeprazol-natrijum. Ovakva formulacija lijeka je neophodna jer je rabeprazol nestabilan u kiseloj sredini. Apsorpcija rabeprazola, prema

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

tome, počinje tek nakon prolaska tablete kroz želudac. Apsorpcija lijeka je brza sa maksimalnim koncentracijama rabeprazola u plazmi koje se javljaju oko 3,5 sati poslije primjene doze od 20 mg. Vrijednosti maksimalnih koncentracija rabeprazola u plazmi (Cmax) i PIK (površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena) su linearne u rasponu doza od 10 mg do 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost oralnim putem doze od 20 mg (u poređenju sa intravenskom primenom) iznosi oko 52 % zbog izraženog presistemskog metabolizma. Bioraspoloživost se ne povećava kod ponovljenog doziranja. Kod zdravih dobrovoljaca poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat (u rasponu vrijednosti od 0,7 do 1,5 sati), a procijenjeno je da je ukupni klirens lijeka 283 ± 98 mL/min. Nisu zabilježene klinički značajne interakcije sa hranom. Utvrđeno je da ni hrana, a ni period dana kada se lijek primjenjuje, ne utiču na apsorpciju u rabeprazol-natrijuma.

Distribucija
Stepen vezivanja rabeprazola za proteine plazme iznosi oko 97 %.

Biotransformacija i izlučivanje
Rabeprazol-natrijum, kao i ostali inhibitori protonske pumpe, se metabolizuje posredstvom enzimskog sistema jetre citohroma P450 (CYP450). *In vitro* studije na mikrozomima ljudske jetre su pokazale da se rabeprazol-natrijum metaboliše putem izoenzima CYP2C19 i CYP3A4. U ovim studijama, u očekivanim koncetracijama lijeka u plazmi, rabeprazol ne indikuje i ne inhibira CYP3A4; iako *in vitro* studije ne mogu uvijek pouzdano predvidjeti *in vivo* status lijeka, ovi rezultati ukazuju da se ne očekuju interakcije između rabeprazola i ciklosporina. Kod čovjeka su tioetar (M1) i karboksilna kiselina (M6) glavni metaboliti u plazmi, dok su sulfon (M2), desmetil-tioetar (M4) i konjugat merkapturne kiseline (M5), rezultati sporednih metaboličkih puteva i u plazmi su prisutni u manjim koncentracijama. Samo desmetil metabolit (M3) ima slabu antisekretornu aktivnost, ali on nije prisutan u plazmi.

Izlučivanje
Nakon oralne primjene pojedinačne doze od 20 mg ^{14}C označenog rabeprazol-natrijuma, nije uočen nepromijenjen lijek u urinu. Oko 90 % primijenjene doze se izlučuje urinom u obliku dva glavna metabolita: konjugata merkapturne kiseline (M5) i karboksilne kiseline (M6) i još dva nepoznata metabolita. Preostali dio doze se izlučuje stolicom.

Spol
Kada se uzmu u obzir (i prilagode) tjelesna masa i visina, ne postoje značajne razlike među spolovima u farmakokinetici rabeprazola nakon primjene pojedinačne doze od 20 mg.

Oštećena funkcija bubrega:
Kod pacijenata sa stabilnim terminalnim zatajenjem bubrega koji su na hemodijalizi (klirens kreatinina ≤ 5 mL/min/1,73 m^2), dostupnost rabeprazola je bila veoma slična kao i kod zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti AUC i C_{max} kod ovih pacijenata su bile za oko 35 % niže u odnosu na vrijednosti ovih parametara kod zdravih dobrovoljaca. Prosječna vrednost poluvremena eliminacije rabeprazola je bila 0,82 h kod zdravih dobrovoljaca, 0,95 h kod pacijenta tokom hemodijalize i 3,6 h nakon dijalize. Klirens lijeka kod pacijenata sa oboljenjem bubrega kod kojih je potrebna kontinuirana hemodijaliza je bio oko dva puta veći u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Oštećena funckija jetre
Nakon primjene pojedinačne doze od 20 mg rabeprazola kod pacijenata sa blagim do umjerenim poremećajem funkcije jetre, vrijednosti AUC su bile dvostruko veće, a vrijednosti poluvremena eliminacije 2-3 puta veće u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, primjenom doze od 20 mg dnevno u toku 7 dana, vrijednosti AUC su bile samo 1,5 puta veće, a vrednosti C_{max} 1,2 puta veće u odnosu na zdrave dobrovoljce. Poluvrijeme eliminacije rabeprazola kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre je iznosilo 12,3 h, u poređenju sa 2,1 h, koliko je iznosila vrijednost ovog farmakokinetičkog parametra kod zdravih dobrovoljaca. Farmakodinamički odgovor (kontrola pH u želucu) u ove dvije grupe je bio klinički uporediv.

Stariji bolesnici
Brzina eliminacije rabeprazola se u određenoj mjeri smanjuje kod starijih pacijenata. Nakon primjene doze

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

rabeprazol-natrijuma od 20 mg dnevno u toku 7 dana, vrijednosti AUC su se udvostručile, dok se vrijednost C_{max} povećala za 60 %, a vrednost $t_{1/2}$ za oko 30 %, u poređenju sa mladim zdravim dobrovoljcima. Ipak, nisu uočeni pokazatelji akumulacije rabeprazola.

Polimorfizam CYP2C19
Nakon primjene rabeprazola u dozi od 20 mg dnevno u toku 7 dana, kod sporih metabolizera supstrata CYP2C19, vrijednosti AUC i $t_{1/2}$ su bile oko 1,9 i 1,6 puta veće u odnosu na ove vrijednosti kod brzih metabolizatora, dok se vrijednost C_{max} povećala samo za 40 %.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički učinci primijećeni su samo kod izloženosti koje su bile dovoljno veče od maksimalne izloženosti kod ljudi, što govori da je opasnost za primjenu kod ljudi zanemariva, sobzirom na podatke dobivene ispitivanjem na životinjama.
Rezultati ispitivanja mutagenosti bili su nepouzdani. Testovi u staničnoj liniji mišjeg limfoma bili su pozitivni, međutim *in vivo* mikronukleosi i *in vivo* i *in vitro* testovi reparacije DNA bili su negativni. Ispitivanja kancerogenosti nisu pokazala poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:
manitol
magnezijum-oksid, teški
hidroksipropilceluloza
magnezijum-stearat

Središnji (intermedijerni) sloj omotača tablete:
etilceluloza
magnezijum-oksid, teški

Omotač tablete:
hipromelozaftalat
dibutilsebacat
gvožđe-oksid, žuti (E172) - samo kod jačine lijeka od 20 mg
titan-dioksid (E171)
talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.
Lijek čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja lijeka

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister. Dva blistera sa po 14 gastrorezistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (14 tableta) i 2 blistera (28 tableta) i Uputstvo za pacijenta.

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Laboratorios Liconsa S.A.
Avda. Miralcampo 7, Polígono Industrial Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, Španija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:
Proton System d.o.o.
Stepe Stepanovića 183, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

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

RABEZOL, gastrorezistentna tableta, 14 x 20 mg: 04-07.3-1-11112/23 od 22.04.2025.godine

RABEZOL, gastrorezistentna tableta, 28 x 20 mg: 04-07.3-1-11113/23 od 22.04.2025.godine

Datum revizije teksta: 03.02.2026.

Odobreno
ALMBIH
3.2.2026.