SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rabeprazol Sandoz
10 mg
gastrorezistentne tablete

Rabeprazol Sandoz
20 mg
gastrorezistentne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rabeprazol Sandoz 10 mg gastrorezistentne tablete:
Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 10 mg rabeprazola.

Rabeprazol Sandoz 20 mg gastrorezistentne tablete:
Svaka gastrorezistentna tableta sadrži 20 mg rabeprazola

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna tableta.

Rabeprazol Sandoz 10mg gastrorezistentne tablete:
ružičaste, okrugle, bikonveksne obložene tablete.

Rabeprazol Sandoz 20mg gastrorezistentne tablete:
žute, okrugle, bikonveksne obložene tablete

KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rabeprazol Sandoz je indiciran za liječenje:

- aktivnog duodenalnog ulkusa
- aktivnog benignog gastričnog ulkusa
- simptoma erozivne ili ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)
- dugotrajno liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (terapija održavanja GERB)
- simptoma umjerene do vrlo teške gastroezofagealne refluksne bolesti (simptomatska GERB)
- Zollinger-Ellisonovog sindroma
- peptičke ulkusne bolesti uzrokovane bakterijom Helicobacter pylori, u kombinaciji s antibioticima predviđenim za eradikaciju Helicobacter pylori (pogledati dio 4.2.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Odrasli i stariji bolesnici

Liječenje aktivnog duodenalnog ulkusa i benignog gastričnog ulkusa: Preporučena doza koja se uzima peroralno za liječenje aktivnog duodenalnog ulkusa i aktivnog benignog gastričnog ulkusa iznosi 20 mg jedanput na dan, ujutro.
Kod većine bolesnika aktivni duodenalni ulkus zacjeljuje unutar 4 sedmice. Ipak, kod nekih bolesnika do zacjeljenja mogu biti potrebne dodatne 4 sedmice liječenja. Kod većine bolesnika aktivni benigni gastrični ulkus zacjeljuje unutar 6 sedmica liječenja. Ipak, kod nekih bolesnika može biti potrebno dodatnih 6 sedmica liječenja.

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

Liječenje erozivne ili ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB): Preporučena doza koja se uzima peroralno iznosi 20 mg jedanput na dan, tokom 4 do 8 sedmica liječenja.

Dugotrajno liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB): Za dugotrajno liječenje, doza održavanja Rabeprazol Sandoza iznosi 20 mg ili 10 mg, jedanput na dan, ovisno o reakciji bolesnika na liječenje.

Liječenje simptoma umjerene do vrlo teške gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB): Kod bolesnika bez ezofagitisa doza je 10 mg, jedanput na dan. Ako unutar 4 sedmice liječenja nije ostvarena kontrola simptoma, potrebne su dodatne pretrage. Kada se simptomi bolesti povuku, daljnja kontrola simptoma može se postići primjenom tableta Rabeprazol Sandoz «po potrebi», 10 mg jedanput na dan.

Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma: Preporučena početna doza za odrasle iznosi 60 mg, jedanput na dan. Doza se može titrirati do 120 mg/dan, ovisno o individualnim potrebama bolesnika. Može se dati pojedinačna doza od 100 mg na dan. Doza od 120 mg može se dati u dvije pojedinačne doze od 60 mg, dvaput na dan. Liječenje treba nastaviti sve dok je klinički indicirano.

Eradikacija bakterije Helicobacter pylori: Bolesnike s bakterijom Helicobacter pylori treba liječiti terapijom eradikacije. Preporučuje se sljedeća kombinacija lijekova za 7 dana liječenja:
Rabeprazol Sandoz 20 mg, dvaput na dan + klaritromicin 500 mg, dvaput na dan + amoksicilin 1 g, dvaput na dan.
U indikacijama gdje se tableta Rabeprazol Sandoz primjenjuje jedanput na dan, tabletu treba uzeti ujutro, prije obroka, iako primjena lijeka u bilo koje doba dana ili uzimanje hrane nije imalo nikakvog učinka na djelotvornost rabeprazol natrija. Ovakav način primjene olakšava saradnju bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre: Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre nije potrebno podešavati dozu. Pogledati dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi tableta Rabeprazol Sandoz u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Djeca: Nema iskustva u primjeni lijeka Rabeprazol Sandoz u liječenju djece, zbog čega se njegova primjena ne preporučuje u toj populaciji.

Način primjene
Bolesnika treba upozoriti da se tablete Rabeprazol Sandoz ne smiju žvakati ili drobiti te ih treba cijele progutati.

4.3. Kontraindikacije
Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji pomoćni sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.
Rabeprazol Sandoz je kontraindiciran u trudnoći i tokom dojenja (pogledati dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi
Kod primjene rabeprazol natrija, poboljšanje simptoma bolesti ne isključuje prisustvo malignog procesa u želucu ili u ezofagusu, zbog čega je prije primjene lijeka Rabeprazol Sandoz potrebno isključiti mogućnost maligniteta.
Bolesnici na dugotrajnoj terapiji (naročito oni koji se liječe duže od godinu dana) trebaju biti pod stalnim nadzorom.

Ne može se isključiti rizik reakcija unakrsne preosjetljivosti s drugim inhibitorima protonske pumpe ili supstituiranim benzimidazolima.

Bolesnika treba upozoriti da se tablete Rabeprazol Sandoz ne smiju žvakati ili drobiti te ih treba cijele progutati.

Nema iskustva u primjeni lijeka Rabeprazol Sandoz u liječenju djece, zbog čega se njegova primjena ne preporučuje u toj populaciji

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

Nakon stavljanja lijeka u promet, postoje izvještaji o pojavi krvne diskrazije (trombocitopenija i neutropenija). U većini slučajeva gdje se nije mogla ustanoviti alternativna etiologija, slučajevi su bili nekomplicirani i povukli su se nakon prekida liječenja rabeprazolom.

Poremećaji vrijednosti jetrenih enzima primijećeni su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. U većini slučajeva gdje se nije mogla ustanoviti alternativna etiologija, slučajevi su bili nekomplicirani i povukli su se nakon prekida liječenja rabeprazolom.

U ispitivanjima bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na kontrolnu skupinu uobičajene dobi i spola nisu zabilježeni značajni problemi sigurnosti primjene lijeka. Budući da nema kliničkih podataka u primjeni tableta Rabeprazol Sandoz kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ljekar treba biti oprezan kod započinjanja liječenja tabletama Rabeprazol Sandoz kod takvih bolesnika.

Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira i tableta Rabeprazol Sandoz (pogledati 4.5).

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može blago povećati rizik od nastanka gastrointestinalnih infekcija uzrokovanim bakterijama *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile* (pogledati dio 5.1).

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se uzimaju u visokim dozama i dugotrajno (>1 godina), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, zapešća i kičme, posebno kod starijih osoba ili ako su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu se pripisati uticaju nekih drugih faktora rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze trebaju primati njegu u skladu sa važećim kliničkim smjernicama i imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Teška hipomagnezemija prijavljena je kod bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe poput Rabeprazola Sandoz tokom perioda liječenja najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije poput umora, tetanija, delirija, konvulzija, omaglice i ventrikularne aritmije, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. Kod većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

Za bolesnike kod kojih se očekuje da će se dugotrajno liječiti inibitorima protonske pumpe ili za bolesnike koji istovremeno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu prouzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti praćenje nivoa magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodično tokom liječenja.

Istovremena primjena rabeprazola i metotreksata

Podaci u literaturi govore da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe sa metotreksatom (primarno u visokim dozama; pogledati sažetak karakteristika metotreksata) može povećati i produžiti serumski nivo metotreksata i/ili njegovog metabolita, što može dovesti do toksičnosti. Kod primjene visokih doza metotreksata kod nekih pacijenata se može razmotriti privremeno povlačenje inhibitora protonske pumpe.

Uticaj na apsorpciju vitamina B12
Rabeprazol natrij, kao i drugi inhibitori sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin), zbog hipo- ili ahlorhidrije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim zalihama ili povišenim rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12 na dugotrajnoj terapiji ili ako se pojave klinički simptomi nedostatka vitamina B12.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonske pumpe povezani su sa vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, naročito na suncu izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Rabeprazol Sandoz. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tokom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Povišen nivo hromogranina A (CgA) može interferirati sa pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Rabeprazol Sandoz potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja nivoa CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Oštećenje funkcije bubrega

Akutni tubulointersticijalni nefritis (TIN) zabilježen je kod bolesnika koji su bili na terapiji rabeprazolom i može se pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije ovim lijekom (videti dio 4.8). Akutni tubulointersticijalni nefritis može napredovati do otkazivanja bubrega.
U slučaju sumnje na TIN, terapija rabeprazolom se mora prekinuti i brzo započeti odgovarajuće liječenje.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po gastrorezistentnoj tableti, odnosno suštinski je bez natrija.

4.5. Interakcija sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Rabeprazol natrij izraženo i dugotrajno smanjuje sekreciju želučane kiseline. Moguća je interakcija sa spojevima čija apsorpcija ovisi o pH. Istovremena primjena rabeprazol natrija i ketokonazola ili itrakonazola može uzrokovati značajno sniženje nivoa antimikotika u plazmi. Zato bi pojedine bolesnike trebalo pratiti, ako bi bilo potrebno prilagoditi dozu kod istovremene primjene ketokonazola ili itrakonazola i tableta Rabeprazol Sandoz.

U kliničkim ispitivanjima kod istovremene primjene antacida i lijeka Rabeprazol Sandoz, te u specifičnim ispitivanjima interakcija lijekova nije primjećena interakcija s tekućim antacidima.

Istovremena primjena 300 mg atazanavira/100 mg ritanavira i omeprazola (40 mg jedanput na dan) ili 400 mg atazanavira sa lansoprazolom (60 mg jedanput na dan) kod zdravih dobrovoljaca uzrokovala je značajno smanjenje izloženosti atazanaviru. Apsorpcija atazanavira ovisna je o pH. Iako nije ispitivano, slični se rezultati mogu očekivati s drugim inhibitorima protonske pumpe. Stoga, inhibitore protonske pumpe, uključujući rabeprazol ne treba istovremeno primjenjivati s atazanavirom (pogledati 4.4.).

Metotreksat
Prikazi slučajeva, objavljene populacijske farmakokinetičke studije i retrospektivne analize ukazuju da istovremena primjena inhibitora protonske pumpe i metotreksata (naročito u visokim dozama; vidjeti sažetak karakteristika za metotreksat) može povisiti i produžiti serumske nivoe metotreksata i/ili njegovog metabolita hidroksimetotreksata. Ipak, formalne studije o interakciji metotreksata sa inhibitorima protonske pumpe nisu provedene.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća:
Nema podataka o sigurnosti primjene rabeprazola u trudnoći kod ljudi.

Ispitivanja reprodukcije kod štakora i kunića nisu pokazala štetni učinak na fertilnost ili štetni učinak rabeprazolnatrija na fetus, iako se kod štakora pojavio niski feto-placentalni transfer. Primjena tableta Rabeprazol Sandoz kontraindicirana je u trudnoći.

Dojenje:

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

Nije poznato da li se rabeprazol natrij izlučuje u majčino mlijeko. Nisu rađena ispitivanja kod dojilja. Rabeprazol natrij se, ipak, izlučuje u mliječne žlijezde kod štakora. Zato, tablete Rabeprazol Sandoz ne treba primjenjivati kod dojilja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamičkih karakteristika i neželjenih dejstava, malo je vjerojatno da bi primjena tableta Rabeprazola Sandoz uticala na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama. Ipak, ako bi zbog pospanosti budnost bila smanjena, preporučuje se izbjegavati upravljanje motornim vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima rabeprazola, najčešće prijavljena neželjena dejstva bila su glavobolja, proljev, abdominalna bol, astenija, flatulencija, osip i suha usta. Tokom kliničkih ispitivanja, štetni događaji su uglavnom bili blagi ili umjereni i prolazni.

Sljedeća neželjena dejstva zabilježena su u kliničkim ispitivanjima, te nakon stavljanja lijeka u promet: Neželjena dejstva suklasificirana kao: česta (>1/100 i <1/10), manje česta (>1/1000 i <1/100), rijetka (>1/10000 i <1/1000), vrlo rijetka (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa organskog sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija				
Poremećaji krvi i limfnog sistema			neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza		
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost[1,2]		
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija		hiponatermija hipomagnezemija[4]
Psihijatrijski poremećaji	insomnija	razdražljivost	depresija		konfuzija
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja, omaglica	pospanost			
Poremećaji oka			poremećaji vida		
Krvnožilni poremećaji					periferni edemi
Poremećaji respiratornog sistema, grudne šupljine i medijastinuma	kašalj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinusitis			
Poremećaji probavnog sistema	proljev, povraćanje, mučnina, abdominalna bol, konstipacija,	dispepsija, suha usta, eruktacija	gastritis, stomatitis, poremećaji okusa		Mikroskopski kolitis

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

	flatulencija, polipi fundusnih žlijezda želuca (benigni)				
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, žutica, hepatična encefalopatija[3]		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, eritem[2]	pruritis, znojenje, bulbozne reakcije[2]	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)	subakutni kožni lupus eritematodes[4]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	nespecifična bol, bol u leđima	mijalgija, grčevi u nogama, artralgija. Fraktura kuka, zapešća, kičme[4]			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		infekcija urinarnog trakta	tubulointersticijski nefritis (sa mogućnošću progresije koja dovodi do otkazivanja bubrega)		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki					ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, bolest slična gripi	bol u prsima, groznica, pireksija			
Pretrage		povećanje jetrenih enzima[3]	povećanje tjelesne težine		

[1] Uključuje otok lica, hipotenziju i dispneju.
[2] Eritem, bulozne reakcije i reakcije preosjetljivosti obično nestaju nakon prekida liječenja.
[3] Rijetki izvještaji o hepatičnoj encefalopatiji zabilježeni su kod bolesnika s cirozom jetre. U liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ljekar treba biti oprezan kod prvog započinjanja liječenja tabletama Rabeprazol Sandoz kod takvih bolesnika (pogledati dio 4.4.).
[4] Pogledati dio Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi (4.4).

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

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 bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/ rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnje na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/ rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno 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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovogilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu pronaći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije 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
Do sada su ograničena iskustva s namjernim ili slučajnim predoziranjem. Najveća utvrđena izloženost nije prelazila 60 mg, dvaput na dan ili 160 mg, jedanput na dan. Učinci su, općenito, minimalni, predstavljaju poznati profil štetnih događaja te su reverzibilni bez potrebe za daljom medicinskom intervencijom. Nije poznat specifičan antidot. Rabeprazol natrij se u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme, zbog čega nije dijalizibilan. Kao i kod svakog predoziranja liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

4. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike
Farmakoterapijska grupa: Probavni trakt i metabolizam, lijekovi za liječenje peptičkog ulkusa i gastroezofagealne refluksne bolesti, inhibitori protonske pumpe.
ATC: A02BC04

Mehanizam djelovanja: Rabeprazol natrij pripada skupini antisekretornih spojeva, supstituiranih benzimidazola, koji ne pokazuju antikolinergična ili svojstva antagonista histaminskih H2 receptora, nego smanjuju sekreciju želučane kiseline putem specifične inhibicije H^+/K^+-ATP-aze, enzimskog sistema (kisela ili protonska pumpa). Učinak ovisi o doziranju i omogućava inhibiciju kako bazalne tako i stimulirane sekrecije kiseline, neovisno o podražaju. Ispitivanja na životinjama ukazuju da nakon primjene rabeprazol natrij brzo nestaje iz plazme i sluznice želuca. Rabeprazol, kao slaba baza, nakon primjene svih doza brzo se apsorbira i nakuplja u kiseloj sredini parijetalnih stanica. Rabeprazol prelazi u aktivni sulfenamidni oblik protonizacijom te posljedično reagira s dostupnim cisteinima na protonskoj pumpi.

Antisekretorni učinak: Nakon oralne primjene 20 mg rabeprazol natrija, početak antisekretornog učinka nastupa unutar jednog sata, a maksimalni se učinak postiže nakon 2 do 4 sata. Inhibicija bazalne i hranom stimulirane sekrecije kiseline 23 sata nakon prve doze rabeprazol natrija iznosi 69 % odnosno 82 %, a inhibicija traje do 48 sati. Inhibitorni učinak rabeprazol natrija na izlučivanje kiseline blago je povećan kod ponovljenog doziranja jedanput na dan te nakon 3 dana postiže inhibiciju u stanju dinamičke ravnoteže. Kod prekida primjene lijeka, izlučivanje se normalizira nakon 2 do 3 dana.
Smanjena kiselost u želucu usljed djelovanja bilo kojeg sredstva, uključujući inhibitore protonske pumpe poput rabeprazola, povećava broj bakterija koje su normalno prisutne u gastrointestinalnom traktu. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može povećati rizik od gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama *Salmonella*, *Campyobacter* i *Clostridium difficile*.

Učinci na gastrin u serumu: U kliničkim ispitivanjima tokom 43 mjeseca, bolesnici su uzimali 10 ili 20 mg rabeprazol natrija, jedanput na dan. Razine gastrina u serumu povećale su se tokom prvih 2 do

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

8 sedmica, kao posljedica inhibicije izlučivanja kiseline i ostale su stabilne dok je trajalo liječenje. Vrijednosti gastrina vratile su se na razine prije liječenja, obično, unutar 1 do 2 sedmice nakon prekida liječenja.
U humanim uzorcima gastrične biopsije iz antruma i fundusa u preko 500 bolesnika koji su tokom 8 sedmica primali rabeprazol ili usporedni lijek, nisu primijećene promjene u histologiji ECL stanica, stepenu gastritisa, incidenciji atrofičnog gastritisa, intestinalnoj metaplaziji ili rasprostranjenosti H. pylori infekcije. Nakon 36 mjeseci kontinuiranog liječenja u preko 250 bolesnika nisu zabilježene značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti.

Drugi učinci: Do sada nisu primijećeni sistemski učinci rabeprazol natrija na CNS, kardiovaskularni ili respiratorni sistem. Rabeprazol natrij primijenjen u oralnim dozama od 20 mg tokom 2 sedmice nije uticao na funkciju štitnjače, metabolizam ugljikohidrata ili na cirkulirajuće razine paratiroidnog hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, kolecistokinina, sekretina, glukagona, folikul stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), renina, aldosterona ili somatotropnog hormona.
Ispitivanja kod zdravih osoba pokazala su da rabeprazol natrij nema klinički značajne interakcije s amoksicilinom. Rabeprazol ne djeluje štetno na koncentracije amoksicilina ili klaritromicina u plazmi, kada se istovremeno primjenjuje kod eradikacije gornje gastrointestinalne infekcije uzrokovane s H. pylori.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima gastrin u serumu raste kao odgovor na smanjeno izlučivanje kiseline. CgA također raste zbog smanjene kiselosti želuca. Povišenje nivoa CgA može da utiče na pretrage za neroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni dokazi pokazuju da inhibitore protonske pumpe treba prestati uzimati od 5 dana do 2 sedmice prije mjerenja CgA kako bi vrijednosti CgA koje su možda lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe bile vraćene u referentne vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je odgodila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa lijekom Rabeprazol Sandoz u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti (pogledati dio 4.2 za informacije o primjeni kod pedijatrijskih pacijenata).

Evropska agencija za lijekove je ukinula obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa lijekom Rabeprazol Sandoz u svim podgrupama pedijatrijske populacije u liječenju Zollinger-Ellisonovog sindroma, čira na dvanaestopalačnom crijevu i čira na želucu (pogledati dio 4.2 za informacije o primjeni kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike
Apsorpcija: Tablete Rabeprazol Sandoz su gastrorezistentne tablete rabeprazol natrija. Takva je formulacija potrebna zbog nestabilnosti rabeprazola u kiseloj sredini. Iz tog razloga apsorpcija rabeprazola počinje tek pošto tableta prođe kroz želudac. Apsorpcija je brza s najvećom razinom u plazmi koja se nakon primjene 20 mg rabeprazola postiže nakon 3,5 sati. Najveća koncentracija rabeprazola u plazmi (C_{max}) i AUC linearni su u rasponu doza od 10 do 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost oralne doze od 20 mg (u usporedbi s intravenskom primjenom) iznosi 52 % uglavnom zbog velikog pre-sistemskog metabolizma. Izgleda da se kod ponovljenog uzimanja bioraspoloživost dodatno ne povećava. Kod zdravih je osoba poluvrijeme u plazmi približno 1 sat (u rasponu od 0,7 do 1,5 sati) i ukupni se klirens procjenjuje da je 283±98 ml/min. Nije bilo klinički relevantnih interakcija s hranom. Na apsorpciju rabeprazol natrija ne utiče hrana niti vrijeme primjene lijeka.

Raspodjela: Približno se 97 % rabeprazola veže na humane bjelančevine plazme.

Metabolizam i izlučivanje: Rabeprazol natrij se poput drugih spojeva iz grupe inhibitora protonske pumpe, u jetri metabolizira enzimskim sistemom citokroma P450 (CYP450). *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da se rabeprazol natrij metabolizira pomoću izoenzima CYP450 (CYP2C19 i CYPP3A4). U ovim ispitivanjima, pri očekivanim koncentracijama u humanoj plazmi, rabeprazol niti inducira niti inhibira CYP3A4. Premda *in vitro* ispitivanja ne moraju uvijek biti predvidiva za *in vivo* status, ovi nalazi pokazuju da ne treba očekivati interakcije između rabeprazola i

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

ciklosporina. Kod čovjeka su tioeter (M1) i karboksilna kiselina (M6) glavni metaboliti u plazmi, dok su sulfonski metaboliti (M2), desmetil-tioeter (M4) i konjugat merkapturne kiseline (M5) sporedni metaboliti primijećeni u nižim razinama. Samo desmetil metabolit (M3) pokazuje mali antisekretorni učinak, ali ga nema u plazmi.
Nakon jedne 20 mg oralne doze rabeprazol natrija označenog s ^{14}C nepromijenjeni lijek nije se izlučio urinom. Približno 90 % doze se mokraćom izlučuje uglavnom kao dva metabolita: konjugat merkapturne kiseline (M5) i karboksilna kiselina (M6) te još dva nepoznata metabolita. Ostatak doze pronađen je u fecesu.

Spol: Nema značajnih razlika između spolova (kod prilagođene tjelesne mase i visine) u farmakokinetičkim parametrima, nakon primjene jedne doze od 20 mg rabeprazola.

Oštećena funkcija bubrega: Kod bolesnika sa stabilnim terminalnim zatajenjem bubrega koji su na hemodijalizi (klirens kreatinina ≤5 ml/min/1,73m^2), dostupnost rabeprazola bila je vrlo slična onoj kod zdravih dobrovoljaca. kod takvih bolesnika AUC i C_{max} bili si oko 35 % niži nego odgovarajući parametri kod zdravih dobrovoljaca. Srednje poluvrijeme rabeprazola iznosilo je 0,82 sata kod zdravih dobrovoljaca, 0,95 sati kod bolesnika tokom dijalize odnosno 3,6 sati nakon dijalize. Klirens lijeka kod bolesnika s bubrežnom bolešću kojima je potrebna kronična hemodijaliza bio je približno dvostruko veći nego kod zdravih dobrovoljaca.

Oštećena funkcija jetre: Nakon primjene jedne doze od 20 mg rabeprazola kod bolesnika s hroničnim blagim do umjereno teškim poremećajem funkcije jetre, AUC se udvostručio, a poluvrijeme rabeprazola povećalo se 2 - 3 puta, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Ipak, nakon 7 dana primjene doze od 20 mg na dan, AUC se povećao samo 1,5 puta, a C_{max} samo 1,2 puta. Poluvrijeme rabeprazola kod bolesnika s poremećajem funkcije jetre iznosilo je 12,3 sata u usporedbi s 2,1 sat kod zdravih dobrovoljaca. Farmakodinamički odgovor (želučana pH kontrola) u obje skupine bio je klinički usporediv.

Starije osobe: Eliminacija rabeprazola bila je nešto smanjenja kod starijih osoba. Nakon 7 dana primjene rabeprazol natrija u dozi od 20 mg na dan, AUC se približno udvostručio, C_{max} se povećao za 60 %, a t½ se povećalo za približno 30%, u usporedbi sa zdravim mlađim dobrovoljcima. Ipak, nije bilo podataka o nakupljanju rabeprazola.

CYP2C19 polimorfizam: Nakon 7 dana primjene rabeprazola u dozi od 20 mg na dan, CYP2C19 spori metabolizatori imali su AUC i t½ koji su bili približno 1,9 i 1,6 puta veći od odgovarajućih parametara ekstenzivnih metabolizatora, dok se C_{max} povećao za samo 40 %.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

5. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih ssupstanci

Rabeprazol Sandoz 10mg gastrorezistentne tablete

Jezgra tablete:
Kalcij hidroksid
Manitol
Niskosupstituirana hidroksipropil celuloza
Natrijum sterilfumarat

Ovojnica tablete:
Hipromeloza

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

Talk

Gastrorezistentna ovojnica:
Hipromeloza ftalat
Dibutil sebakat
Žuti željezo oksid E172
Crveni željezo oksid E171
Titanijev dioksid E171

Rabeprazol Sandoz 20mg gastrorezistentne tablete
Jezgra tablete:
Kalcij hidroksid
Manitol
Niskosupstituirana hidroksipropil celuloza
Natrijum sterilfumarat

Ovojnica tablete:
Hipromeloza
Talk

Gastrorezistentna ovojnica:
Hipromeloza ftalat
Dibutil sebakat
Žuti željezo oksid E172
Titanijev dioksid E171

6.2. Inkompatibilnosti
Nepoznato.

6.3. Rok trajanja
3 godine.

5.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.
Lijek čuvati na temperaturi do 25°C u orginalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja lijeka
Al/Al blisteri sa sredstvom za sušenje (Alcan blister).
Rabeprazol Sandoz pakovan je u kartonske kutije koje sadrže 14 (2x7) i 28 (4x7) gastrorezistentnih tableta.

6.6. Posebne mjere za odlaganje neiskorištenog lijeka i druga postupanja
Nema posebnih mjera.
Bilo koji lijek ili otpadni materijal bi se trebao odložiti u skladu sa važećim lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka
Rp – Lijek se izdaje na ljekarski recept

6. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Sandoz d.o.o., Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo BiH

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)
Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57,1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)
Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d., Trimlini 2d, 9220 Lendava, Slovenija
Lek S.A., 50C, Domaniewska Str., 02-672, Varšava, Poljska
Salutas Pharma GmbH, Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Njemačka

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.

7. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rabeprazol Sandoz 10mg gastrorezistentna tableta ,14 gastrorezistentnih tableta u kutiji , reg. br.: 04-07.3-2-3310/24 od 10.03.2025.

Rabeprazol Sandoz 20mg gastrorezistentna tableta , 14 gastrorezistentnih tableta u kutiji , reg. br.: 04-07.3-2-3312/24 od 10.03.2025.

Rabeprazol Sandoz 10mg gastrorezistentna tableta, 28 gastrorezistentnih tableta u kutiji , reg. br.: 04-07.3-2-3311/24 od 10.03.2025.

Rabeprazol Sandoz 20mg gastrorezistentna tableta, 28 gastrorezistentnih tableta u kutiji , reg. br.: 04-07.3-2-3313/24 od 10.03.2025.

8. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

10.03.2025.

Odobreno
ALMBIH
10.3.2025.