

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zulbex 10 mg želučanootporne tablete

Zulbex 20 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zulbex 10 mg želučanootporne tablete

Jedna želučanootporna tableta sadrži 10 mg rabeprazolnatrija, što odgovara 9,42 mg rabeprazola.

Zulbex 20 mg želučanootporne tablete

Jedna želučanootporna tableta sadrži 20 mg rabeprazolnatrija, što odgovara 18,85 mg rabeprazola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Želučanootporne tablete od 10 mg su narančastoružičaste boje, bikonveksne, okrugle s ukošenim rubovima, promjera 5,5 mm.

Želučanootporne tablete od 20 mg su smečkastožute boje, bikonveksne i okrugle, promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zulbex tablete indicirane su za liječenje:

- aktivnog ulkusa dvanaesnika,
- aktivnog benignog ulkusa želuca,
- simptomatske erozivne ili ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB),
- gastroezofagealne refluksne bolesti u smislu dugotrajnog liječenja (održavanje GERB-a).
- umjerene do vrlo teške gastroezofagealne refluksne bolesti u smislu simptomatskog liječenja (simptomatski GERB),
- Zollinger-Ellisonovog sindroma,
- eradikaciju *Helicobacter pylori* u bolesnika s peptičkim ulkusom, u kombinaciji s odgovarajućim antibakterijskim terapijskim režimom. Vidjeti dio 4.2.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli/stariji bolesnici:

Aktivni ulkus dvanaesnika i aktivni benigni ulkus želuca: preporučena oralna doza za liječenje aktivnog ulkusa dvanaesnika i aktivnog benignog ulkusa želuca je 20 mg jednom dnevno, ujutro. U većine bolesnika aktivni ulkus dvanaesnika zacijeli unutar četiri tjedna. Međutim, u nekih bolesnika mogu biti potrebna dodatna četiri tjedna terapije da bi došlo do zacjeljivanja. U većine bolesnika aktivni benigni ulkus želuca zacijeli unutar šest tjedana. Međutim, i ovdje u nekih bolesnika može biti potrebno dodatnih šest tjedana terapije da bi došlo do zacjeljivanja.

H A L M E D
16 - 02 - 2023
ODOBRENO

Erozivna ili ulcerativna gastroezofagealna refluksna bolest (GERB): preporučena oralna doza za ovu indikaciju je 20 mg jednom dnevno kroz četiri do osam tjedana.

Dugotrajna terapija održavanja gastroezofagealne refluksne bolesti (održavanje GERB-a): za dugotrajnu terapiju održavanja može se koristiti 20 mg ili 10 mg Zulbexa jednom dnevno, ovisno o reakciji bolesnika.

Simptomatsko liječenje umjerene do izrazito teške gastroezofagealne refluksne bolesti (simptomatski GERB): 10 mg jednom dnevno u bolesnika bez ezofagitisa. Ako se unutar četiri tjedna ne postigne kontrola simptoma bolesnika treba dodatno dijagnostički obraditi. Nakon što simptomi nestanu daljnja kontrola simptoma može se postići primjenom 10 mg jednom dnevno po potrebi.

Zollinger-Ellisonov sindrom: preporučena početna doza za odrasle je 60 mg jednom dnevno. Doza se može postupno povećavati do 120 mg dnevno, ovisno o individualnim potrebama bolesnika. Mogu se davati pojedinačne dnevne doze do 100 mg dnevno. Ako je potrebna doza od 120 mg, ona se može davati u obliku dvije doze od 60 mg. Terapiju treba nastaviti dokle god je klinički indicirana.

Eradikacija H. pylori: bolesnike s *H. pylori* infekcijom treba liječiti eradikacijskom terapijom. Preporučuje se sljedeća kombinacija kroz 7 dana:
Zulbex 20 mg dva puta dnevno + klaritromicin 500 mg dva puta dnevno te amoksisilin 1 g dva puta dnevno.

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili jetre.

Za liječenje Zulbexom bolesnika koji imaju teško oštećenje funkcije jetre vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Pedijatrijska populacija

Zulbex se ne preporučuje za primjenu u djece jer nema iskustava s njegovim korištenjem u ovoj skupini.

Način primjene

Bolesnike treba upozoriti da se Zulbex tablete ne smiju žvakati ili mrviti, već ih treba progutati cijele.

Za indikacije koje zahtijevaju uzimanje terapije jednom dnevno, tablete Zulbex treba uzeti ujutro prije jela; iako određeno vrijeme uzimanja terapije i hrana nisu pokazali nikakav učinak na aktivnost rabeprazolnatrija, ovaj će režim liječenja povećati suradljivost bolesnika.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom na to da simptomatski odgovor na terapiju rabeprazolnatrijem ne isključuje postojanje maligne bolesti želuca ili jednjaka, postojanje tih bolesti treba isključiti prije započinjanja terapije Zulbexom.

Bolesnike na dugotrajnoj terapiji (posebice na terapiji dužoj od godine dana) treba redovito kontrolirati.

Rizik pojave križne preosjetljivosti sa supstituiranim benzimidazolima ili drugim inhibitorima protonske pumpe ne može se isključiti.

Bolesnike treba upozoriti da se tablete Zulbexa ne smije žvakati ni mrviti, već ih se treba progutati cijele.

Zulbex se ne preporučuje za primjenu u djece, jer nema iskustava s njegovim korištenjem u ovoj skupini.

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o poremećajima krvnih stanica (trombocitopeniji i neutropeniji). U većini slučajeva, u kojima se nije mogao naći alternativni uzrok, ti su poremećaji bili bez komplikacija i prestali su nakon prekida terapije rabeprazolom.

Poremećaji enzima jetre primijećeni su tijekom kliničkih ispitivanja, a prijavljivani su i nakon stavljanja lijeka u promet. U većini slučajeva kod kojih se nije moglo naći drugo objašnjenje za ovaj poremećaj, oni su bili bez komplikacija i povukli se nakon prestanka terapije rabeprazolom.

U studiji u kojoj su uspoređivani bolesnici s blagim do umjerenim poremećajem funkcije jetre sa zdravim kontrolnim ispitanicima iste dobi i spola nisu primijećeni značajni problemi vezani za sigurnost lijeka. Međutim, kako ne postoje klinički podaci o primjeni rabeprazola u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, osobama koje propisuju Zulbex preporučuje se oprez pri uvođenju ove terapije u takvih bolesnika.

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira sa Zulbexom (vidjeti dio 4.5.).

Liječenje s inhibitorima protonske pumpe, uključujući Zulbex, može povećati rizik od gastrointestinalnih infekcija, kao što su infekcije uzrokovane bakterijama *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile* (vidjeti dio 5.1.).

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako ih se primjenjuje u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog razdoblja (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Dio ovog povećanja može biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji su pod rizikom od nastanka osteoporoze trebaju dobiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Zabilježena je pojava teške hipomagnezemije u bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe kao što je Zulbex kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, mogu početi postepeno i biti neopažene te ih se zbog toga može previdjeti. U najugroženijih bolesnika, stanje hipomagnezemije se poboljšava nakon nadoknade magnezija i prestanka primjene inhibitora protonske pumpe.

U bolesnika u kojih se očekuje da će biti na produženoj terapiji ili u onih koji uzimaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti mjerenje razine magnezija prije početka liječenja inhibitorima protonske pumpe i periodično tijekom liječenja.

Istodobna primjena rabeprazola i metotreksata

Literaturni podaci ukazuju da istodobna primjena inhibitora protonske pumpe i metotreksata (prvenstveno u visokim dozama; vidjeti informacije o propisivanju metotreksata) može povisiti i produljiti razine metotreksata i/ili njegovih metabolita u serumu i na taj način dovesti do toksičnosti metotreksata. Uz primjenu metotreksata u visokim dozama, u nekih se bolesnika može razmotriti privremeni prekid uzimanja inhibitora protonske pumpe.

Utjecaj na apsorpciju vitamina B₁₂

Rabeprazolnatrij, kao i svi lijekovi koji blokiraju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamina) zbog hipohidrije ili aklorhidrije. To treba razmotriti u bolesnika sa smanjenim zalihama u organizmu ili kod prisutnosti rizičnih faktora za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ u bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji ili ako se opaze značajni klinički simptomi.

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

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncu izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Zulbex. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom 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 potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine 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 bubrežne funkcije

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) opažen je u bolesnika liječenih rabeprazolom i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije rabeprazolom (vidjeti dio 4.8.). Akutni tubulointersticijski nefritis može napredovati u zatajenje bubrega.

U slučaju sumnje na TIN, liječenje rabeprazolom mora se prekinuti, te žurno započeti odgovarajuće liječenje.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rabeprazolnatrij dovodi do izražene i dugotrajne inhibicije izlučivanja želučane kiseline. Može doći do interakcija s tvarima čija apsorpcija ovisi o pH. Istodobna primjena rabeprazolnatrija s ketokonazolom ili itrakonazolom može značajno smanjiti koncentraciju ovih lijekova u plazmi. Stoga može biti potrebno praćenje pojedinih bolesnika da bi se utvrdila eventualna potreba za prilagodbom doze kod istodobne primjene ketokonazola ili itrakonazola sa Zulbexom.

U kliničkim ispitivanjima korišteni su antacidi istodobno s rabeprazolom, a u specifičnoj studiji interakcije lijekova nije primijećena interakcija s antacidima u tekućem obliku.

Istodobna primjena atazanavira od 300 mg i ritonavira od 10 mg s omeprazolom (40 mg jednom dnevno) ili atazanavira od 400 mg s lanzoprazolom (60 mg jednom dnevno) u zdravih dobrovoljaca dovela je do znatnog smanjenja razine izloženosti atazanaviru. Apсорpcija atazanavira ovisi o pH. Iako nisu proučavani u ispitivanjima, slični se rezultati očekuju kod ostalih inhibitora protonske pumpe. Stoga inhibitore protonske pumpe, uključujući rabeprazol, ne treba koristiti istodobno s atazanavirom (vidjeti dio 4.4.).

Metotreksat

Izješća o slučaju, objavljena ispitivanja populacijske farmakokinetike i retrospektivne analize ukazuju da istodobna primjena inhibitora protonske pumpe i metotreksata (prvenstveno u visokim dozama; vidjeti informacije o propisivanju metotreksata) može povisiti i produljiti razine metotreksata i/ili njegovog metabolita hidrosimetotreksata u serumu. Međutim, službena ispitivanja o interakciji metotreksata i inhibitora protonske pumpe nisu provedena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o sigurnosti rabeprazola u trudnoći u ljudi. Reproductivne studije na štakorima i zečevima nisu dokazale poremećaje plodnosti ili oštećenja fetusa uzrokovane rabeprazolnatrijem, iako u štakora dolazi do niskog fetoplacentalnog transfera. Zulbex je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rabeprazolnatrij u majčino mlijeko. Nisu provedene nikakve studije u dojilja. Međutim, rabeprazolnatrij nalazi se u sekretu mliječnih žlijezda u štakora. Stoga Zulbex ne treba koristiti tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih obilježja i profila štetnih događaja, malo je vjerojatno da Zulbex dovede do smanjene sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima. Ako ipak dođe do smanjene pozornosti zbog somnolencije, preporučuje se izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa složenim strojevima.

4.8. Nuspojave

Tijekom kontroliranih kliničkih studija s rabeprazolom, najčešće prijavljivane nuspojave bile su glavobolja, proljev, bol u trbuhu, astenija, nadutost, osip i suha usta. Većina nuspojava primijećenih tijekom kliničkih ispitivanja bile su prolazne te blage do umjerene težine.

Tijekom kliničkih ispitivanja i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sljedeće nuspojave.

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija				
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, leukocitoza		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^{1,2}		
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija		hiponatremija, hipomagnezemija ⁴
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	razdražljivost	depresija		smetenost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	somnolencija			
Poremećaji oka			poremećaj vida		
Krvožilni					periferni edem

poremećaji					
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinusitis			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, konstipacija, nadutost, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)	dispepsija, suhoća usta, podrigivanje	gastritis, stomatitis, poremećaji okusa		mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, žutica, jetrena encefalopatija ³		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, crvenilo ²	svrbež, znojenje, bulozne reakcije ²	erythema multiforme, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)	subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.) ⁴
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nespecifična bol, bol u leđima	mijalgija, grčevi u nogama, artralgijska, prijelom kuka, zapešća ili kralježnice ⁴			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna infekcija	tubulointersticijski nefritis (s mogućnošću progresije u zatajenje bubrega)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, bolest nalik influenci	bol u prsištu, zimica, vrućica			
Pretrage		porast jetrenih enzima ³	porast tjelesne težine		

¹ Uključuje oticanje lica, hipotenziju i dispneju

² Eritem, bulozne reakcije i reakcije preosjetljivosti uglavnom su se povlačile nakon prekida terapije.

³ U rijetkim slučajevima je prijavljivana jetrena encefalopatija u bolesnika s prethodnom cirozom. U liječenju bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, liječniku koji propisuje Zulbex savjetuje se oprez pri uvođenju ove terapije (vidjeti dio 4.4.).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Iskustvo s namjernim ili slučajnim predoziranjem je do današnjeg dana još uvijek ograničeno. Najviša utvrđena izloženost lijeku nije prelazila 60 mg dva puta dnevno ili 160 mg jednom dnevno. Učinci su uglavnom minimalni, u skladu s poznatim profilom štetnih događaja i reverzibilni, bez dodatnih medicinskih intervencija. Nije poznat specifični antidot. S obzirom da je rabeprazolnatrij u velikoj mjeri vezan za proteine, ne može se odstraniti dijalizom. Kao u bilo kojem slučaju predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko te treba koristiti opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti, lijekovi za peptički vried i gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), inhibitori protonske pumpe; ATK oznaka: A02BC04

Mehanizam djelovanja

Rabeprazolnatrij pripada skupini antisekretornih tvari, supstituiranih benzimidazola, koji ne pokazuju antikolinergička svojstva niti blokiraju H₂ histaminske receptore, nego suprimiraju lučenje želučane kiseline specifičnom inhibicijom enzima H⁺/K⁺-ATP-aze (acidna ili protonska pumpa). Učinak je ovisan o dozi i dovodi do inhibicije i lužnate i stimulirane acidne sekrecije, neovisno o prirodni podražaja. Ispitivanja na životinjama pokazuju da rabeprazolnatrij nakon primjene brzo nestaje i iz plazme i iz sluznice želuca. Rabeprazol se kao slaba baza nakon svih primijenjenih doza brzo apsorbira i koncentrira u kiselom okolišu parijetalnih stanica. Rabeprazol se metabolizira u aktivni sulfenamidni oblik protonacijom, te potom reagira s raspoloživim cisteinima na protonskoj pumpi.

Antisekretorni učinak: nakon jednokratne oralne primjene 20 mg rabeprazolnatrija, početak antisekretornog učinka nastupa unutar jednog sata, dok se maksimalni učinak postiže unutar dva do četiri sata. Dvadeset i tri sata nakon primjene prve doze rabeprazolnatrija, inhibicija lučenja želučane kiseline primjenom lužine iznosi 69%, a inhibicija lučenja potaknutog hranom 82%, dok trajanje inhibicije iznosi do 48 sati. Inhibitorski učinak rabeprazolnatrija na lučenje želučane kiseline malo se povećava kod ponavljanih primjena jednom dnevno te postiže ravnotežno stanje inhibicije nakon tri dana. Nakon prekida primjene lijeka, lučenje želučane kiseline normalizira se kroz 2 do 3 dana.

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

Učinci na serumski gastrin: u kliničkim ispitivanjima bolesnici su dobivali jednom dnevno doze rabeprazolnatrija od 10 ili 20 mg u trajanju do 43 mjeseca. Razine serumskog gastrina su se povećavale kroz prvih 2 do 8 tjedana, odražavajući inhibitorski učinak na lučenje želučane kiseline te su ostale stabilne tijekom nastavka liječenja. Razina gastrina se vratila na vrijednosti prije početka liječenja uglavnom nakon 1 do 2 tjedna od prestanka liječenja.

U uzorcima biopsije antruma i fundusa želuca kod više od 500 bolesnika, koji su do 8 tjedana primali rabeprazol ili usporednu terapiju, nisu zamijećene promjene u histologiji stanica koje su slične

enterokromafinima, u stupnju gastritisa, incidenciji atrofičnog gastritisa, intestinalnoj metaplaziji ili proširenosti infekcije uzrokovane *H. pylori*. Kod više od 250 bolesnika koji su praćeni kroz 36 mjeseci kontinuirane terapije nije zamijećena nikakva značajna promjena početnog stanja.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiseline. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrte unutar referentnih vrijednosti.

Drugi učinci: sistemski učinci rabeprazolnatrija na središnji živčani sustav te kardiovaskularni i dišni sustav do danas nisu zabilježeni. Rabeprazolnatrij primjenjivan oralno u dozama od 20 mg kroz 2 tjedna nije imao nikakvog učinka na funkciju štitnjače, metabolizam ugljikohidrata ili serumske razine paratireoidnog hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, kolekistokinina, sekretina, glukagona, folikulostimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), renina, aldosterona ili somatotropnog hormona.

Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima pokazala su da rabeprazolnatrij ne ulazi u klinički značajne interakcije s amoksicilinom. Rabeprazol ne utječe negativno na koncentracije amoksicilina ili klaritromicina u plazmi kada se primjenjuju istovremeno s ciljem eradikacije *H. pylori* infekcije gornjeg gastrointestinalnog trakta.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zulbex je formulacija rabeprazolnatrija u obliku film tablete (gastrorezistentne). Ovakva je formulacija nužna jer je molekula rabeprazola labilna u kiselom mediju. Apsorpcija rabeprazola stoga počinje nakon što tableta napusti želudac. Apsorpcija je brza, s postizanjem vršne plazmatske koncentracije rabeprazola približno 3,5 sati nakon primjene doze od 20 mg. Vršne plazmatske koncentracije (C_{max}) i površina ispod krivulje (AUC, koncentracija u plazmi-vrijeme) rabeprazola su linearne u rasponu doze od 10 do 40 mg. Apsolutna bioraspodjelivost oralne doze od 20 mg (u usporedbi s intravenskom primjenom) iznosi približno 52%, uglavnom zbog metabolizma prvog prolaska. Također, čini se da se bioraspodjelivost ne povećava s ponavljanim doziranjem. U zdravih ispitanika poluvrijeme u plazmi iznosi približno jedan sat (raspon 0,7 do 1,5 sat), dok se ukupni tjelesni klirens procjenjuje na 283 ± 98 ml/min. Nije bilo klinički značajnih interakcija s hranom. Niti hrana, niti dio dana u kojem se terapija primjenjuje ne utječe na apsorpciju rabeprazolnatrija.

Distribucija

Približno 97% rabeprazola vezano je za proteine plazme u ljudi.

Biotransformacija i eliminacija

Rabeprazolnatrij se slično kao i drugi lijekovi iz skupine inhibitora protonske pumpe (IPP) metabolizira putem jetrenog sustava citokroma P450 (CYP450). *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima upućuju na metabolizam rabeprazolnatrija putem izoenzima CYP450 (CYP2C19 i CYP3A4). U ovim ispitivanjima očekivane koncentracije rabeprazola u humanoj plazmi ne aktiviraju niti inhibiraju CYP3A4; te iako *in vitro* ispitivanja ne mogu uvijek predvidjeti *in vivo* status, ovi nalazi upućuju na to da se ne očekuje interakcija između rabeprazola i ciklosporina. U ljudi su tioeter (M1) i karboksilna kiselina (M6) glavni metaboliti koji se nalaze u plazmi, dok su sulfon (M2), desmetil-tioeter (M4) i konjugat merkapturane kiseline (M5) minorni metaboliti koji se nalaze u nižim koncentracijama. Jedino desmetil metabolit (M3) ima nisku razinu antisekretorne aktivnosti, ali se ne nalazi u plazmi.

Nakon jednokratne oralne doze od 20 mg rabeprazolnatrija obilježenog s ^{14}C , u urinu nije bilo lijeka u nepromijenjenom obliku. Urinom se izlučilo približno 90% lijeka, većinom u obliku dva metabolita:

konjugat merkapturane kiseline (M5) i karboksilna kiselina (M6) te u obliku dva nepoznata metabolita. Ostatak doze izlučio se stolicom.

Spol: Nakon korekcije s obzirom na razlike u tjelesnoj masi i visini, nema značajnih spolnih razlika u farmakokinetičkim parametrima nakon jednokratne doze od 20 mg rabeprazola.

Oštećenje funkcije bubrega: U bolesnika u terminalnom stadiju zatajenja bubrega na redovnoj hemodijalizi (klirens kreatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²), metaboliziranje rabeprazola bilo je vrlo slično kao u zdravih dobrovoljaca. Površina ispod krivulje (AUC) i vršna koncentracija (C_{max}) bile su oko 35% niže nego u zdravih dobrovoljaca. Srednje poluvrijeme rabeprazola bilo je 0,82 sata u zdravih dobrovoljaca, 0,95 sati u bolesnika tijekom hemodijalize i 3,6 sati nakon dijalize. Klirens lijeka u bolesnika s bolesnim bubrezima koji su na redovitoj hemodijalizi bio je približno dvostruko veći nego u zdravih dobrovoljaca.

Oštećenje funkcije jetre: Nakon jednokratne primjene 20 mg rabeprazola bolesnicima s blagim do umjerenim kroničnim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, površina ispod krivulje (AUC) bila je dvostruko veća, dok je poluvrijeme rabeprazola bilo 2-3 puta duže. Međutim, nakon sedmodnevne primjene u dozi od 20 mg dnevno, površina ispod krivulje (AUC) se povećala samo 1,5 puta, a vršna koncentracija (C_{max}) samo 1,2 puta. Poluvrijeme rabeprazola u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre bilo je 12,3 sata u usporedbi s 2,1 sat u zdravih dobrovoljaca. Farmakodinamički odgovor (kontrola želučanog pH) u dvije skupine bio je klinički usporediv.

Starije osobe: Eliminacija rabeprazola bila je u starijih osoba nešto sporija. Nakon sedmodnevne primjene rabeprazolnatrija u dozi od 20 mg dnevno, u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima, površina ispod krivulje (AUC) bila je približno dvostruka, vršna koncentracija veća za 60%, a poluvrijeme duže za približno 30%. Ipak, nije došlo do akumulacije rabeprazola.

Polimorfizam CYP2C19: nakon sedmodnevne primjene rabeprazola u dozi od 20 mg dnevno, CYP2C19 spori metabolizatori imali su približno 1,9 puta veću površinu ispod krivulje (AUC) i približno 1,6 puta duže poluvrijeme lijeka u odnosu na brze metabolizatore, dok je vršna koncentracija bila veća za samo 40%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički učinci u ispitivanjima na životinjama primijećeni su samo pri dozama koje su toliko veće od maksimalnih humanih doza da su u tom kontekstu pitanja sigurnosti primjene u ljudi zanemariva.

Ispitivanja mutagenosti nisu donijela jednoznačne rezultate. Testiranja na mišjim staničnim linijama limfoma bila su pozitivna, ali su *in vivo* mikronukleus testovi te *in vivo* i *in vitro* testovi reparacije DNK bili negativni. Ispitivanjima karcinogenosti nije se utvrdio poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

manitol (E421)

magnezijev oksid, lagani (E530)

hidroksipropilceluloza (E463)

hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana (E463)

magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica:

etilceluloza (E462)

magnezijev oksid, lagani (E530)

hipromelozaftalat
monogliceridi, diacetilirani (E472a)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172) – samo 10 mg
željezov oksid, žuti (E172) – samo 20 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja (OPA/Al/PVC//Al blisteri): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 i 100 želučanootpornih tableta, u kutiji.
U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zulbex 10 mg želučanootporne tablete: HR-H-002213264
Zulbex 20 mg želučanootporne tablete: HR-H-810396775

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. svibnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. veljače 2023.

H A L M E D
16 - 02 - 2023
ODOBRENO