

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ralic 10 mg gastrorezistentne tablete

Ralic 20 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 10 mg natrijevega rabeprazolata, kar ustreza 9,42 mg rabeprazola.

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg natrijevega rabeprazolata, kar ustreza 18,85 mg rabeprazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

10 mg gastrorezistentne tablete so rožnate, filmsko obložene, okrogle tablete s premerom 5,35 mm.

20 mg gastrorezistentne tablete so rumene, filmsko obložene, okrogle tablete s premerom 7,30 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete zdravila Ralic so indicirane za zdravljenje:

- aktivne razjede na dvanajstniku;
- aktivne benigne razjede na želodcu;
- simptomatske erozivne ali ulcerativne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB);
- dolgotrajno zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje GERB);
- simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatske GERB);
- Zollinger-Ellisonovega sindroma;
- v kombinaciji z ustreznimi antibakterijskimi terapevtskimi režimi za eradikacijo bakterije *Helicobacter pylori* pri bolnikih s peptično razjedo. Glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli/starejši bolniki:

Aktivna razjeda na dvanajstniku in aktivna benigna razjeda na želodcu: Priporočeni peroralni odmerek za aktivno razjedo na dvanajstniku in aktivno benigno razjedo na želodcu je 20 mg enkrat na dan, zjutraj.

Aktivna razjeda na dvanajstniku se pri večini bolnikov pozdravi v štirih tednih, vendar bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatne štiri tedne zdravljenja. Aktivna benigna razjeda na želodcu se pri večini bolnikov pozdravi v šestih tednih, vendar bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatnih šest tednov zdravljenja.

Erozivna ali ulcerativna gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB): Priporočeni peroralni odmerek za zdravljenje te bolezni je 20 mg enkrat na dan, zdravljenje pa traja od 4 do 8 tednov.

Dolgotrajno zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (vzdrževalno zdravljenje GERB): Pri dolgotrajni obravnavi se lahko uporablja vzdrževalni odmerek 20 mg ali 10 mg zdravila Ralic enkrat na dan, odvisno od bolnikovega odziva.

Simptomatsko zdravljenje zmerne do zelo hude gastroezofagealne refluksne bolezni (simptomatske GERB): 10 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če v 4 tednih zdravljenja bolnikovi simptomi še niso pod nadzorom, je treba opraviti nadaljnje preiskave. Ko simptomi izginejo, je mogoče simptome nadzorovati z uporabo režima po potrebi v odmerku 10 mg enkrat na dan samo, kadar je potrebno.

Zollinger-Ellisonov sindrom: Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 60 mg enkrat na dan. Glede na potrebe posameznega bolnika se lahko odmerek poveča na največ 120 mg/dan. Bolnik lahko vzame enkratne odmerke do 100 mg/dan. 120 mg odmerek bo morda treba razdeliti na dva odmerka, torej dvakrat na dan po 60 mg. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler je klinično indicirano.

Eradikacija bakterije H. pylori: Bolnike, okužene z bakterijo *H. pylori*, je treba zdraviti z eradikacijsko terapijo. Priporoča se 7-dnevna uporaba naslednje kombinacije:

20 mg natrijevega rabeprozolata dvakrat na dan + 500 mg klaritromicina dvakrat na dan in 1 g amoksicilina dvakrat na dan.

Za indikacije, pri katerih je potrebno zdravljenje enkrat na dan, je treba jemati zdravilo Ralic gastrorezistentne tablete zjutraj, pred zajtrkom. Čeprav čas jemanja in uživanje hrane ne vplivata na delovanje natrijevega rabeprozolata, bo tak režim bolniku olajšal zdravljenje.

Ledvična in jetrna okvara

Za bolnike z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Uporaba natrijevega rabeprozolata za zdravljenje bolnikov s hudo jetrno okvaro je opisana v poglavju 4.4.

Pediatrična populacija

Zdravilo Ralic pri otrocih ni priporočljivo, saj izkušenj z uporabo pri tej skupini bolnikov ni.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnike je treba opozoriti, da zdravila Ralic gastrorezistentne tablete ne smejo žvečiti ali jih zdrobiti, ampak da jih morajo pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Ralic je kontraindicirano v nosečnosti in med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatski odziv na zdravljenje z natrijevim rabeprazolatom ne izključuje možnosti malignega obolenja želodca ali požiralnika, zato je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ralic izključiti možnost malignega obolenja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo dolgotrajno (zlasti tiste, ki se zdravijo več kot eno leto), so potrebne redne kontrole.

Tveganja za pojav navzkrižnih preobčutljivostnih reakcij z ostalimi zaviralci protonske črpalke ali s substituiranimi benzimidazoli ni mogoče izključiti.

Bolnike je treba opozoriti, da tablet zdravila Ralic ne smejo žvečiti ali jih zdrobiti, ampak da jih morajo pogoltniti cele.

Okvara ledvic

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) so opazili pri bolnikih, ki prejemajo rabeprazol, pojavi pa se lahko kadar koli med zdravljenjem z rabeprazolom (glejte poglavje 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis lahko napreduje v okvaro ledvic. Pri sumu na akutni tubulointersticijski nefritis je treba zdravljenje z rabeprazolom ukiniti in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Uporaba natrijevega rabeprazolata pri otrocih ni priporočljiva, saj izkušenj z uporabo pri tej skupini bolnikov ni.

V postmarketinškem obdobju so poročali o krvnih diskrazijah (trombocitopeniji in nevtropeniji). Pri večini bolnikov, pri katerih niso odkrili drugega vzroka, so potekale brez zapletov in izginile ob prenehanju zdravljenja z rabeprazolom.

Med kliničnimi preskušnji in po prihodu zdravila na trg so poročali o nepravilnostih v zvezi z jetrnimi encimi. Pri večini bolnikov, pri katerih niso odkrili drugega vzroka, so nepravilnosti potekale brez zapletov in izginile ob prenehanju zdravljenja z rabeprazolom.

V študiji pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro niso našli dokazov o pomembnih težavah, povezanih z varnostjo zdravila, v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, ki so se ujemale po starosti in spolu. Ker pa kliničnih podatkov o uporabi rabeprazola pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter, se zdravnikom priporoča previdnost ob prvi uvedbi zdravljenja z zdravilom Ralic.

Sočasna uporaba atazanavirja in natrijevega rabeprazolata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, vključno z zdravilom Ralic, lahko poveča tveganje za gastrointestinalne okužbe z bakterijami, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile* (glejte poglavje 5.1).

Zaviralci protonske črpalke, še posebej če se uporabljajo v visokih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko povečajo tveganje za zlom kolka, zapetja in hrbtenice predvsem pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Klinične študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno tveganje za zlom za kar 10 – 40 %. Nekatera od teh povečanj so lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti deležni oskrbe skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija

O hudi hipomagneziemiji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je rabeprazol, v obdobju vsaj treh mesecev, v večini primerov pa eno leto. Huda oblika

hipomagneziemije se lahko kaže kot utrujenost, tatanija, delirij, krči, omotica in vertikalna aritmija. Ti simptomi so lahko prikriti in jih je zato tudi lažje spregledati. Pri večini bolnikov se hipomagneziemija izboljša, po dodajanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih, pri katerih se predvideva daljše zdravljenje ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke.

Sočasna uporaba rabeprazola z metotreksatom

Literaturni podatki kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke in metotreksata (predvsem velikih odmerkov; glejte navodila za predpisovanje metotreksata) poveča in podaljša ravni metotreksata in/ali njegovega presnove v serumu, kar lahko povzroči toksičnost metotreksata. Pri dajanju metotreksata v velikem odmerku bo morda treba pri nekaterih bolnikih začasno prekiniti zdravljenje z zaviralci protonske črpalke.

Vpliv na absorpcijo vitamina B₁₂

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, lahko natrijev rabeprazolat zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami vitamina B₁₂ ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B₁₂ ali če so se pojavili značilni klinični simptomi.

Subakutni kožni eritematozni lupus (SCLE)

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri SCLE. Če se pojavijo lezije, predvsem na delih kože, ki je izpostavljena soncu, in jih spremlja artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravnik pa mora razmisliti o prekinitvi jemanja zdravila Ralic. SCLE po predhodnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke lahko poveča tveganje SCLE pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave za določanje nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z rabeprazolom (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija"

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natrijev rabeprazolat učinkovito in dolgotrajno zavira izločanje želodčne kisline, zato lahko pride do medsebojnega delovanja s spojinami, katerih absorpcija je odvisna od vrednosti pH. Sočasna uporaba natrijevega rabeprazolata s ketokonazolom ali itrakonazolom lahko povzroči pomembno znižanje plazemskih koncentracij antimikotika. Zato bo morda treba spremljati posamezne bolnike, ki jemljejo ketokonazol ali itrakonazol sočasno z zdravilom Ralic, da bi ugotovili, ali je potrebna prilagoditev odmerka.

V kliničnih preskušanjih so antacide dajali sočasno z rabeprazolom; v specifični študiji medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih interakcij s tekočimi antacidi.

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja z omeprazolom (40 mg enkrat na dan) ali 400 mg atazanavirja z lansoprazolom (60 mg enkrat na dan) povzročila pomembno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju. Absorpcija atazanavirja je odvisna od vrednosti

pH. Čeprav študije niso bile izvedene, je podobne rezultate mogoče pričakovati tudi pri drugih zaviralcih protonске črpalke, zato se zaviralcev protonске črpalke, vključno z rabeprazolom, ne sme dajati sočasno z atazanavirjem (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Opisani primeri, objavljene populacijske farmakokinetične študije in retrospektivne analize so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke in metotreksata (predvsem v velikem odmerku; glejte navodila za predpisovanje metotreksata) poviša in podaljša ravni metotreksata in/ali njegovega presnovka, hidroksimetotreksata, v serumu. Ni pa bilo opravljenih nobenih formalnih študij medsebojnega delovanja metotreksata z zaviralci protonске črpalke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o varnosti uporabe rabeprazola med nosečnostjo pri človeku ni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene pri podganah in kuncih, niso dale dokazov o zmanjšani plodnosti ali poškodbi plodu zaradi natrijevega rabeprazolata, čeprav pri podganah manjša količina zdravila prehaja v posteljico in plod. Uporaba zdravila Ralic je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se natrijev rabeprazolat pri človeku izloča v materino mleko. Študij na doječih ženskah niso izvedli, vendar se natrijev rabeprazolat izloča v mleko podgan. Zdravilo Ralic se med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti in profila neželenih učinkov ni verjetno, da bi natrijev rabeprazolat vplival na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar sta vožnja in uporaba zapletenih strojev odsvetovana, če je pri bolniku zaradi zaspanosti zmanjšana pozornost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki o katerih so med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji z rabeprazolom najpogosteje poročali, so bili glavobol, diareja, bolečine v trebuhu, astenija, flatulenca, izpuščaj in suha usta. Večina neželenih učinkov, ki so jih opazili med kliničnimi študijami, je bila blagih ali zmernih ter prehodnih.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Med kliničnimi preskušnji in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Pogostnosti so opredeljene kot:

- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba				

Bolezni krvi in limfatičnega sistema			nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, levkocitoza		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost ^{1, 2}		
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija		hiponatriemija, hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	nespečnost	živčnost	depresija		zmedenost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	somnolenca			
Očesne bolezni			motnja vida		
Žilne bolezni					periferni edem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, faringitis, rinitis	bronhitis, sinusitis			
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, obstipacija, flatulenca, polipi fundičnih žlez (benigni)	dispepsija, suha usta, izpahovanje	gastritis, stomatitis, motnje okušanja		mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis, zlatenica, hepaticni encefalopatija ³		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, eritem ²	pruritus, potenje, bulozne reakcije ²	multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	nespecifična bolečina, bolečina v hrbtu	mialgija, krči v nogah, artralgiya, zlom kolka, zapestja ali hrbtenice ⁴			
Bolezni sečil		okužba sečil	Tubulointersticijski nefritis (z možnostjo)		

			napredovanja v okvaru ledvic)		
Motnje reprodukcije in dojk					ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, gripi podobna bolezen	bolečina v prsnem košu, mrzlica, pireksija			
Preiskave		povišanje ravni jetrnih encimov ³	povečanje telesne mase		

¹ Vključuje otekanje obraza, hipotenzijo in dispnejo.

² Eritem, bulozne reakcije in preobčutljivostne reakcije so ponavadi izginili po prenehanju zdravljenja.

³ Pri bolnikih z že obstoječo cirozo so poročali o redkih primerih jetrne encefalopatije. Zdravnikom se priporoča previdnost, ko pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter prvič uvajajo zdravljenje z zdravilom Ralic (glejte poglavje 4.4).

⁴Glejte posebna opozorila in previdnostni ukrepi (4.4)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim ali nenamernim prevelikim odmerjanjem so omejene. Največja ugotovljena izpostavljenost ni presegla 60 mg dvakrat na dan ali 160 mg enkrat na dan. Učinki so večinoma minimalni, značilni za znani profil neželenih učinkov, in reverzibilni brez nadaljnjega zdravniškega posredovanja. Specifični antidot ni znan. Natrijev rabeprozolol se obsežno veže na beljakovine, zato ga z dializo ni mogoče odstraniti. Kot pri vsakem prevelikem odmerjanju mora biti zdravljenje simptomatsko in mora vključevati uporabo splošnih podpornih ukrepov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni prebavil in presnove, zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (gerb), zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC04.

Mehanizem delovanja

Natrijev rabeprazol spada v skupino antisekrecijskih zdravil, substituiranih benzimidazolov, ki nimajo antiholinergičnih lastnosti ali lastnosti antagonistov histaminskih receptorjev H₂, ampak zavirajo izločanje želodčne kisline s specifično inhibicijo encima H⁺/K⁺-ATPaze (kislinske ali protonske črpalke). Učinek je odvisen od odmerka in povzroči zaviranje tako osnovnega kot spodbujenega izločanja želodčne kisline, ne glede na dražljaj. Študije na živalih kažejo, da se natrijev rabeprazol po uporabi hitro odstrani iz plazme in želodčne sluznice. Ker je rabeprazol šibka baza, se po zaužitju vseh odmerkov hitro absorbira, koncentrira pa se v kislem okolju parietalnih celic. Rabeprazol se s protonacijo pretvori v aktivno sulfenamidno obliko, nato pa reagira z razpoložljivimi cisteini na protonski črpalki.

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline:

Po peroralni uporabi 20 mg odmerka natrijevega rabeprazolata nastopi zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline v eni uri in je največji v 2 do 4 urah. 23 ur po prvem odmerku natrijevega rabeprazolata je zaviranje osnovnega izločanja kisline 69-odstotno, zaviranje s hrano spodbujenega izločanja pa 82-odstotno. Zaviranje traja do 48 ur. Zaviralni učinek natrijevega rabeprazolata na izločanje kisline se nekoliko poveča ob ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan, v 3 dneh pa je doseženo ustaljeno zaviranje. Po prenehanju jemanja zdravila se izločanje kisline normalizira v 2 do 3 dneh.

Zmanjšana kislost v želodcu zaradi katerega koli vzroka, vključno z zaviralci protonske črpalke, kot je rabeprazol, poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko poveča tveganje za okužbe prebavil, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile*.

Učinki na serumski gastrin:

V kliničnih študijah so bolnike zdravili enkrat na dan z 10 mg ali 20 mg odmerkom natrijevega rabeprazolata; zdravljenje je trajalo do 43 mesecev. Ravni gastrina v serumu so se v prvih 2 do 8 tednih povečale, kar odraža zaviralni učinek na izločanje kisline, in so med nadaljevanjem zdravljenja ostale stabilne. Vrednosti gastrina so se ponavadi v 1 do 2 tednih po prenehanju zdravljenja povrnila na ravni pred zdravljenjem.

V vzorcih želodčnega tkiva, odvzetih z biopsijo izantruma in fundusa, pri več kot 500 bolnikih, ki so do 8 tednov prejeli rabeprazol ali podobno zdravilo, niso odkrili sprememb v histologiji enterokromafinih celic (ECL), stopnji gastritisa, incidenci atrofičnega gastritisa in črevesni metaplaziji ali porazdelitvi okužbe z bakterijo *H. pylori*. Pri več kot 250 bolnikih, ki so jih spremljali v 36-mesečnem obdobju neprekinjenega zdravljenja, niso opazili pomembnih sprememb glede na stanje pred začetkom zdravljenja.

Drugi učinki:

Sistemskih učinkov natrijevega rabeprazolata na osrednje živčevje, srčno-žilni sistem ter dihala do zdaj niso ugotovili. Natrijev rabeprazol, ki so ga dajali 2 tedna v peroralnih odmerkih po 20 mg, ni imel učinka na delovanje ščitnice, presnovo ogljikovih hidratov ali koncentracijo naslednjih hormonov v krvnem obtoku: paratiroidnega hormona, kortizola, estrogena, testosterona, prolaktina, holecistokinina, sekretina, glukagona, folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), renina, aldosterona ali somatotropina.

Študije pri zdravih preiskovancih so pokazale, da natrijev rabeprazol nima klinično pomembnih interakcij z amoksicilinom. Rabeprazol ne vpliva na plazemske koncentracije amoksicilina ali klaritromicina, kadar jih uporabljamo sočasno za eradikacijo okužbe zgornjih prebavil z bakterijo *H. pylori*.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi zmanjšane kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede neuroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveča, vrne v referenčno območje.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je preložila obveznost predložitve rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje natrijev rabeprazol, za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju gastroezofagealne refluksne bolezni (za podatke o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2). Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje natrijev rabeprazol, v vseh podskupinah pediatrične populacije pri zdravljenju Zollinger-Ellisonovega sindroma, razjede dvanajstnika in želodčne razjede (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Ralic je gastrorezistentna oblika tablete, ki vsebuje natrijev rabeprazolat. Ta oblika je nujna, ker je rabeprazol nestabilen v kislem okolju.

Absorpcija rabeprazola se torej začne šele, ko tableta zapusti želodec. Absorpcija je hitra, ravni rabeprazola v plazmi pa so najvišje približno 3,5 ure po uporabi 20 mg odmerka. Največje koncentracije (C_{max}) rabeprazola v plazmi in vrednost AUC so linearne v razponu odmerkov od 10 mg do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost peroralnega 20 mg odmerka (v primerjavi z intravensko uporabo) je približno 52-odstotna, v veliki meri zaradi predsistemske presnove. Poleg tega ni videti, da bi se biološka uporabnost večala s ponavljajočo se uporabo. Pri zdravih osebah je razpolovni čas izločanja iz plazme približno ena ura (razpon od 0,7 do 1,5 ure), sistemski očistek pa ocenjujejo na 283 ± 98 ml/min. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja s hrano ni bilo. Hrana ali čas jemanja zdravila ne vplivata na absorpcijo natrijevega rabeprazolata.

Porazdelitev

Približno 97 % rabeprazola se veže na beljakovine v človeški plazmi.

Biotransformacija

Natrijev rabeprazolat se tako kot druga zdravila iz skupine zaviralcev protonske črpalke presnavlja preko jetrnega encimskega sistema citokrom P450 (CYP450). Študije *in vitro* z mikrosomi v človeških jetrih so pokazale, da natrijev rabeprazolat presnavljajo izoencimi citokroma CYP450 (CYP2C19 in CYP3A4). V teh študijah rabeprazol pri pričakovanih koncentracijah v človeški plazmi ni niti spodbujal niti zaviral encima CYP3A4. Čeprav študije *in vitro* ne napovedujejo vedno stanja *in vivo*, te ugotovitve kažejo, da med rabeprazolom in ciklosporinom ni pričakovati medsebojnega delovanja. Pri človeku sta glavna plazemska presnovka tioeter (M1) in karboksilna kislina (M6), v manjših količinah pa so prisotni še sulfon (M2), desmetil-tioeter (M4) in konjugat merkapturne kisline (M5). Samo desmetilni presnovek (M3) nekoliko zaviralno deluje na izločanje želodčne kisline, vendar ni prisoten v plazmi.

Izločanje

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku natrijevega rabeprazolata, označenega s ^{14}C , se z urinom ni izločilo nič nespremenjenega zdravila. Približno 90 % odmerka se je izločilo z urinom, v glavnem v obliki dveh presnovkov: konjugata merkapturne kisline (M5) in karboksilne kisline (M6) ter dveh neznanih presnovkov. Preostanek odmerka se je izločil z blatom.

Spol

Ob upoštevanju telesne mase in višine po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku rabeprazola pri farmakokinetičnih parametrih ni pomembnih razlik med spoloma.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s stabilno okvaro ledvic v zadnjem stadiju, ki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje s hemodializo (kreatininski očistek ≤ 5 ml/min/1,73 m²), je razpoložljivost rabeprazola zelo podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} sta bili pri teh bolnikih za približno 35 % manjši od ustreznih parametrov pri zdravih prostovoljcih. Povprečni razpolovni čas rabeprazola je bil pri zdravih prostovoljcih 0,82 ure, pri bolnikih med hemodializo 0,95 ure, po dializi pa 3,6 ure. Očistek zdravila pri bolnikih z boleznijo ledvic, ki so potrebovali vzdrževalno hemodializo, je bil približno dvakrat večji kot pri zdravih prostovoljcih.

Jetrna okvara

Po uporabi enkratnega 20 mg odmerka rabeprazola pri bolnikih s kronično blago do zmerno okvaro jeter se je vrednost AUC podvojila, razpolovni čas rabeprazola pa se je 2- do 3-krat podaljšal v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Vendar se je po 7-dnevnem odmerjanju 20 mg na dan vrednost AUC povečala samo za 1,5-krat, vrednost C_{max} pa samo za 1,2-krat. Razpolovni čas rabeprazola pri bolnikih z okvaro jeter je bil 12,3 ure v primerjavi z 2,1 ure pri zdravih prostovoljcih. Farmakodinamični odziv (nadzor nad vrednostjo pH v želodcu) je bil med skupinama klinično primerljiv.

Starejši bolniki

Izločanje rabeprazola je bilo pri starejših bolnikih nekoliko zmanjšano. Po 7 dneh dnevnega odmerjanja natrijevega rabeprazolata po 20 mg se je v primerjavi z zdravimi prostovoljci vrednost AUC približno podvojila, vrednost C_{max} se je povečala za 60 %, vrednost t_{1/2} pa se je povečala za približno 30 %. Znakov kopičenja rabeprazola ni bilo opaziti.

Polimorfizem CYP2C19: Po odmerjanju 20 mg na dan, ki je trajalo 7 dni, so imeli bolniki, ki imajo počasno presnovo z encimom CYP2C19, vrednost AUC za približno 1,9-krat in vrednost t_{1/2} za približno 1,6-krat večjo od ustreznih parametrov pri ljudeh, ki imajo dobro presnovo s tem encimom, medtem ko se je vrednost C_{max} povečala samo za 40 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je precej presejala največjo izpostavljenost pri človeku. Glede na podatke iz študij na živalih je skrb za varnost uporabe pri ljudeh zanemarljiva.

Rezultati študij mutagenosti so bili dvoumni. Testi na celični liniji mišjega limfoma so bili pozitivni, vendar so bili mikronukleusni testi *in vivo* ter testi popravljanja DNA *in vivo* in *in vitro* negativni. Študije kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E 421)
magnezijev oksid, težki (E 530)
hidroksipropilceluloza (E 463)
magnezijev stearat (E 572)

Vmesna plast:

etilceluloza (E 462)
magnezijev oksid, težki (E 530)

Obloga tablete:

hipromelozaftalat
dibutylsebakat
rumeni železov oksid (E 172) (samo v zdravilu Ralic 20 mg gastrorezistentne tablete)
rdeči železov oksid (E 172) (samo v zdravilu Ralic 10 mg gastrorezistentne tablete)
titanov dioksid (E 171)
smukec (E 553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5. Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija v kartonski škatli.
1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 ali 120 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LABORATORIOS LICONSA, S.A.
C/Dulcinea S/N,28805 Alcalá de Henares, Madrid
ŠPANJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01312/001 -026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 19.04.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 26.06.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 9. 2022