

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabeprazolo Teva 10 mg compresse gastroresistenti
Rabeprazolo Teva 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di rabeprazolo sodico
20 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di rabeprazolo sodico

Eccipienti:

10 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 0,34 mg di lattosio.
20 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 0,68 mg di lattosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

10 mg: compressa rosa, rotonda, riportante "N" e "10" impressi su un lato con inchiostro nero.
20 mg: compressa gialla, rotonda, riportante "93" e "64" impressi su un lato con inchiostro nero.
Liscie sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rabeprazolo è indicato per il trattamento di:

- Ulcera duodenale attiva
- Ulcera gastrica benigna attiva
- Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa
- Trattamento a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE)
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica)
- Sindrome di Zollinger-Ellison

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/anziani

Ulcera duodenale attiva e ulcera gastrica benigna attiva

La dose orale raccomandata sia per il trattamento dell'ulcera duodenale attiva che per il trattamento dell'ulcera gastrica benigna attiva è di 20 mg una volta al giorno, da assumere al mattino.

La maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale attiva guarisce entro 4 settimane. Tuttavia alcuni pazienti possono richiedere, per raggiungere la cicatrizzazione, altre 4 settimane di terapia.

La maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica benigna attiva guarisce entro 6 settimane. Anche in questo caso, tuttavia, alcuni pazienti possono richiedere altre 6 settimane di terapia per raggiungere la guarigione.

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) erosiva o ulcerativa

La dose orale raccomandata per questa patologia è di 20 mg una volta al giorno per quattro-otto settimane.

Trattamento a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE)

Per il trattamento a lungo termine, è possibile utilizzare una dose di mantenimento da 10 mg/die o da 20 mg/die a seconda della risposta del paziente.

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica)

10 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se non si ottiene il controllo dei sintomi entro quattro settimane, il paziente deve essere sottoposto a ulteriori accertamenti. Una volta risolti i sintomi, il controllo successivo dei sintomi può essere ottenuto mediante un regime al bisogno utilizzando 10 mg una volta al giorno ove necessario.

Sindrome di Zollinger-Ellison

La dose iniziale raccomandata negli adulti è di 60 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 120 mg/die in base alle esigenze dei singoli pazienti. Possono essere somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg/die. Per le dosi da 120 mg può essere necessario suddividerle in dosi da 60 mg da assumere due volte al giorno. Il trattamento deve essere proseguito fino a quando clinicamente indicato.

Per le indicazioni che richiedono trattamento una volta al giorno, il rabeprazolo sodico deve essere assunto al mattino a digiuno. Sebbene non siano state evidenziate interferenze sull'attività del farmaco né da parte del cibo né del momento della giornata, questo regime di assunzione facilita la compliance del paziente al trattamento.

I pazienti devono essere informati che le compresse non devono essere masticate o frantumate, ma deglutite intere.

Insufficienza renale ed epatica

Non sono necessari adeguamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica. Per l'uso di rabeprazolo nei pazienti con insufficienza epatica grave, vedere il paragrafo 4.4.

Bambini

La somministrazione di Rabeprazolo Teva nei bambini non è consigliata, dal momento che non sono stati condotti studi su questo gruppo di pazienti.

4.3 Controindicazioni

Il Rabeprazolo Teva è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Il Rabeprazolo Teva è controindicato nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La risposta sintomatica alla terapia con rabeprazolo non esclude la presenza di possibili patologie maligne a livello gastrico o esofageo; questa possibilità deve pertanto essere esclusa prima di iniziare il trattamento con rabeprazolo sodico.

I pazienti in terapia a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere tenuti sotto regolare osservazione.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità crociata con altri inibitori della pompa protonica o derivati del benzimidazolo non può essere escluso.

I pazienti devono essere informati che le compresse non devono essere masticate o frantumate, ma deglutite intere.

La somministrazione di Rabeprazolo Teva nei bambini non è consigliata, dal momento che non sono stati condotti studi su questo gruppo di pazienti.

Nella fase post-marketing, sono stati riportati casi di discrasie ematiche (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile identificare una diversa eziologia, gli eventi non presentavano complicazioni e si sono risolti con l'interruzione del rabeprazolo.

Negli studi clinici sono state osservate anomalie degli enzimi epatici ed eventi simili sono stati riferiti anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile identificare una diversa eziologia, gli eventi non presentavano complicazioni e si sono risolti con l'interruzione del rabeprazolo.

Uno studio in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non ha evidenziato problemi significativi di sicurezza correlati all'uso del farmaco rispetto ai gruppi di controllo, analoghi per età e per sesso. Tuttavia, dal momento che non vi sono dati clinici sull'uso di rabeprazolo sodico nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica grave, il medico è invitato a prestare particolare attenzione nel somministrare il rabeprazolo sodico per la prima volta a tali pazienti.

Il trattamento con inibitori della pompa protonica, incluso rabeprazolo sodico, può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come quelle da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

La co-somministrazione di atazanavir con il rabeprazolo sodico non è consigliata (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con rari problemi ereditari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica PPI come rabeprazolo sodico, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il rabeprazolo sodico produce una intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco. Può verificarsi una interazione con i composti il cui assorbimento è pH-dipendente. La co-

somministrazione di rabeprazolo sodico con chetoconazolo o con itraconazolo può comportare una riduzione significativa dei livelli plasmatici di questi antifungini. Potrebbe pertanto essere necessario effettuare il monitoraggio dei singoli pazienti per intervenire con eventuali adeguamenti posologici quando vengano assunti questi farmaci contemporaneamente con rabeprazolo sodico.

In alcuni studi clinici, farmaci antiacidi sono stati somministrati in concomitanza con rabeprazolo sodico e, in uno studio specifico sull'interazione farmaco-farmaco, non è stata osservata alcuna interazione con farmaci antiacidi liquidi.

La co-somministrazione di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg/die) o di atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg/die) in volontari sani ha evidenziato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH-dipendente. Nonostante l'assenza di studi specifici, risultati simili sono previsti in caso di utilizzo concomitante con altri inibitori della pompa protonica. Gli inibitori della pompa protonica, incluso il rabeprazolo, non devono pertanto essere somministrati in associazione con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sulla sicurezza di rabeprazolo nella donna in gravidanza. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli hanno dimostrato che non c'è evidenza di compromissione della fertilità o di danno al feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si verifica un modesto passaggio feto-placentare di farmaco. La somministrazione di Rabeprazolo Teva è controindicata in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il rabeprazolo sodico venga escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi nelle donne in allattamento. Il rabeprazolo sodico viene tuttavia escreto nelle secrezioni mammarie di ratto. Il Rabeprazolo Teva non deve pertanto essere usato nelle donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche e dei possibili eventi avversi, è improbabile che rabeprazolo sodico possa compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Se, tuttavia, ci fosse una riduzione del livello di attenzione dovuta a sonnolenza, si raccomanda di non guidare e di evitare l'uso di macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate negli studi clinici controllati con rabeprazolo sono state cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e secchezza delle fauci. La maggior parte degli eventi avversi che si sono verificati durante gli studi clinici erano di entità da lieve a moderata e di natura transitoria.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati in seguito a studi clinici e all'esperienza post-marketing. In base alla loro frequenza, gli eventi avversi sono stati classificati come comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari (da $< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non noti
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Infezione				
<i>Patologie del</i>			Neutropenia		

<i>sistema emolinfopoietico</i>			Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosi		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità*, **		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Anoressia		Iponatriemia Ipomagnesie mia (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insomnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea Vertigine	Sonnolenza			
<i>Patologie dell'occhio</i>			Disturbi visivi		
<i>Patologie vascolari</i>					Edema periferico
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse Faringite Rinite	Bronchite Sinusite			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Vomito Nausea Dolori addominal i Stipsi Flatulenza Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Dispepsia Secchezza delle fauci Eruttazione	Gastrite Stomatite Alterazioni del gusto		
<i>Patologie epatobiliari</i>			Epatite Ittero Encefalopatia epatica***		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Rash cutaneo Eritema**	Prurito Sudorazione Reazioni bollose**	Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens- Johnson (SJS)	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>	Dolore aspecifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia frattura dell'anca, del polso o			

		della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
<i>Patologie renali e delle vie urinarie</i>		Infezioni delle vie urinarie	Nefrite interstiziale		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>					Ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia Malattia simil-influenzale	Dolore al petto Brividi Piressia			
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento degli enzimi epatici***	Aumento di peso		

* Include gonfiore del viso, ipotensione e dispnea

** L'eritema, le reazioni bollose e le reazioni di ipersensibilità si sono normalmente risolte dopo l'interruzione della terapia.

*** Sono stati riportati rari casi di encefalopatia epatica in pazienti con cirrosi sottostante. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, il medico è invitato a prestare particolare attenzione quando il trattamento con rabeprazolo sodico viene prescritto per la prima volta in suddetti pazienti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza con sovradosaggio intenzionale o accidentale è limitata. L'esposizione massima stabilita non ha superato i 60 mg due volte al giorno o i 160 mg una volta al giorno. Gli effetti sono generalmente minimi, sono riconducibili ai possibili eventi avversi noti e sono reversibili senza ulteriori interventi clinici. Non si conosce alcun antidoto specifico. Il rabeprazolo sodico è ampiamente legato alle proteine e non è pertanto dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento è sintomatico e devono essere adottate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Apparato gastrointestinale e metabolismo, farmaci per l'ulcera peptica e per la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02B C04

Meccanismo di azione

Il rabeprazolo Teva appartiene alla classe dei composti antisecretivi, derivati benzimidazolici, che non presentano proprietà anticolinergiche o antagoniste sui recettori H₂ dell'istamina, ma sopprimono la secrezione dell'acido gastrico mediante inibizione specifica dell'enzima H⁺/K⁺-adenosina trifosfatasi (la pompa acida o protonica). L'effetto è dose-dipendente e porta all'inibizione della secrezione acida, sia basale che stimolata, indipendentemente dalla stimolazione. Gli studi nell'animale indicano che, dopo la somministrazione, il rabeprazolo sodico scompare rapidamente sia dal plasma che dalla

mucosa gastrica. Essendo una base debole il rabeprazolo viene rapidamente assorbito a ogni dose e viene concentrato nell'ambiente acido delle cellule parietali. Il rabeprazolo viene convertito nella forma sulfenamidica attiva mediante protonazione e reagisce successivamente con le molecole di cisteina disponibili sulla pompa protonica.

Attività antisecretoria

Dopo somministrazione orale di una dose di 20 mg di rabeprazolo sodico la comparsa dell'effetto antisecretorio si osserva entro un'ora, mentre il massimo effetto è evidente entro due-quattro ore. L'inibizione della secrezione basale e stimolata dal cibo 23 ore dopo la somministrazione della prima dose di rabeprazolo sodico è pari al 69% e all'82%, rispettivamente, e si protrae fino a 48 ore. L'effetto inibitorio del rabeprazolo sodico sulla secrezione acida aumenta leggermente con somministrazioni giornaliere ripetute, raggiungendo lo steady-state dell'inibizione dopo tre giorni. Quando la somministrazione del farmaco viene interrotta, l'attività secretoria si normalizza entro 2-3 giorni.

La riduzione dell'acidità gastrica, dovuta a qualunque causa, inclusi gli inibitori della pompa protonica come rabeprazolo, aumenta la quantità di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come quelle da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

Effetti sulla gastrina sierica

Negli studi clinici i pazienti sono stati trattati con rabeprazolo sodico 10 o 20 mg una volta al giorno fino a un periodo di 43 mesi. I livelli di gastrina nel siero sono aumentati durante le prime 2-8 settimane, riflettendo gli effetti inibitori sulla secrezione acida e sono rimasti stabili per la durata del trattamento. Alla sospensione della terapia i valori della gastrina sono tornati ai livelli pre-trattamento normalmente entro 1-2 settimane.

L'esame biotico, condotto su campioni prelevati dall'antro e dal fondo dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo sodico o farmaco di confronto per un massimo di 8 settimane, non ha messo in evidenza alterazioni nell'istologia delle cellule ECL, nella gravità della gastrite, nell'incidenza della gastrite atrofica e della metaplasia intestinale o nella distribuzione dell'infezione da *H. pylori*. In oltre 250 pazienti monitorati per 36 mesi di terapia ininterrotta, non sono state osservate variazioni significative nei parametri rilevati al basale.

Altri effetti

Ad oggi non sono stati rilevati effetti sistemici del rabeprazolo sodico sul SNC e sui sistemi cardiovascolare e respiratorio. Il rabeprazolo sodico, somministrato alla dose orale di 20 mg per 2 settimane, non ha causato alcun effetto sulla funzionalità tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati, sui livelli in circolo di ormone paratiroideo, cortisolo, estrogeni, testosterone, prolattina, colecistochinina, secretina, glucagone, ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), renina, aldosterone o ormone somatotropo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rabeprazolo Teva è una formulazione in compresse con rivestimento gastroresistente di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché il rabeprazolo è acido-labile. L'assorbimento del rabeprazolo inizia pertanto solo dopo che la compressa ha superato lo stomaco. L'assorbimento è rapido, con livelli plasmatici di picco circa 3,5 ore dopo la somministrazione di una dose di 20 mg. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di rabeprazolo e i valori di AUC sono lineari nell'intervallo di dosi da 10 mg a 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale di 20 mg (rispetto alla somministrazione per via endovenosa) è pari al 52% circa ed è dovuta principalmente al metabolismo

pre-sistemico. Inoltre la biodisponibilità non sembra aumentare con somministrazioni ripetute. Nei soggetti sani l'emivita plasmatica è di circa un'ora (range tra 0,7 e 1,5 ore) e il valore di clearance corporea totale è stimato essere 283 ± 98 ml/min. Non sono emerse interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. Né il cibo né il momento della somministrazione del farmaco influenzano l'assorbimento del rabeprazolo sodico.

Distribuzione

Nell'uomo, il rabeprazolo si lega per il 97% circa alle proteine plasmatiche.

Metabolismo ed escrezione

Il rabeprazolo sodico, come altri farmaci del gruppo degli inibitori della pompa protonica (PPI), è metabolizzato attraverso il sistema citocromo P 450 (CYP450) che metabolizza i farmaci a livello epatico. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno evidenziato che il rabeprazolo sodico viene metabolizzato da isoenzimi del sistema CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, alle concentrazioni plasmatiche previste nell'uomo, il rabeprazolo non ha effetti inducenti o inibitori su CYP3A4. Inoltre, sebbene gli studi *in vitro* possano non essere sempre predittivi della situazione *in vivo*, queste evidenze sono indicative di una assenza di interazione tra rabeprazolo e ciclosporina. Nell'uomo il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i principali metaboliti plasmatici, con il sulfone (M2), mentre il desmetiltioetere (M4) e il coniugato con l'acido mercapturico (M5) sono metaboliti minori presenti a livelli più bassi. Solo il desmetil metabolita (M3) ha una lieve attività antisecretoria, ma non è presente nel plasma.

Dopo una dose orale singola da 20 mg di rabeprazolo sodico marcato con ^{14}C non è presente farmaco immodificato nelle urine. Circa il 90% della dose viene eliminato nelle urine, principalmente sotto forma di due metaboliti: un prodotto di coniugazione con l'acido mercapturico (M5) ed un acido carbossilico (M6), più due metaboliti non identificati. La parte rimanente della dose somministrata viene recuperata nelle feci.

Sesso

Non vi sono differenze imputabili al sesso nei parametri farmacocinetici, quando rapportati alla massa corporea e all'altezza, dopo somministrazione di una dose singola di rabeprazolo da 20 mg.

Disfunzione renale

Nei pazienti con insufficienza renale stabile all'ultimo stadio e in dialisi di mantenimento (clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²), la disponibilità del rabeprazolo è molto simile a quella che si riscontra nei volontari sani. I valori di AUC e di C_{\max} in questi pazienti erano circa il 35% più bassi di quelli corrispondenti nei volontari sani. L'emivita media del rabeprazolo era di 0,82 ore nei volontari sani, 0,95 ore nei pazienti durante l'emodialisi e 3,6 ore dopo la dialisi. La clearance del farmaco nei pazienti con malattia renale richiedente emodialisi di mantenimento era circa due volte quella dei volontari sani.

Disfunzione epatica

Dopo somministrazione di una dose singola di 20 mg di rabeprazolo, in pazienti con insufficienza epatica cronica di entità da lieve a moderata, si è evidenziato, rispetto a quanto osservato nei volontari sani, un raddoppiamento dei valori di AUC e un incremento di 2 o 3 volte dell'emivita del rabeprazolo. Tuttavia, dopo una dose giornaliera di 20 mg ripetuta per 7 giorni, il valore di AUC è aumentato solo di 1,5 volte ed il valore di C_{\max} solo di 1,2 volte. L'emivita del rabeprazolo nei pazienti con alterata funzionalità epatica era di 12,3 ore mentre nei volontari sani era di 2,1 ore. La risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi era clinicamente comparabile.

Anziani

L'eliminazione del rabeprazolo era lievemente ridotta nell'anziano. Dopo 7 giorni di somministrazione quotidiana di rabeprazolo sodico da 20 mg i valori di AUC sono quasi raddoppiati, i valori di C_{max} sono aumentati del 60% circa e il $t_{1/2}$ è aumentato del 30% circa rispetto a quanto riscontrato nei volontari giovani sani. Non vi sono tuttavia evidenze di accumulo di rabeprazolo.

Polimorfismo del CYP2C19

Dopo la somministrazione di una dose giornaliera di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni, i metabolizzatori lenti del CYP2C19 presentavano valori di AUC e di $t_{1/2}$ pari a circa 1,9 ed 1,6 volte quelli riscontrati per i metabolizzatori rapidi, mentre la C_{max} era aumentata solo del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti non clinici sono stati osservati solo per livelli di esposizione sufficientemente superiori rispetto alla dose massima prevista per l'uomo; ciò rende trascurabili, rispetto ai dati nell'animale, i timori per la sicurezza del prodotto nell'uomo.

Gli studi di mutagenesi hanno dato risultati non univoci. I test su linee cellulari di linfoma di topo sono risultati positivi, mentre il test del micronucleo *in vivo* e i test di riparazione del DNA *in vivo* e *in vitro* sono risultati negativi. Gli studi di carcinogenesi non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Mannitolo
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione
Magnesio ossido pesante
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina
Acido stearico
Diossido di titanio (E171)
Ipromellosa ftalato
Trietile citrato
Lattosio monoidrato
Macrogol 4000
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
20 mg: ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro di stampa:

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)
Alcol N-butilico
Acqua purificata
Spirito metilato industriale

Glicole propilenico
2-propanolo

Etanolo 96%

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi - 10 mg e 20 mg

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mg: alluminio/blister di alluminio (PVC / alluminio / poliammide / alluminio) contenente 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 e 120 compresse gastroresistenti.
Confezioni ospedaliere da 50 e 98 compresse gastroresistenti.

20 mg: alluminio/blister di alluminio (PVC / alluminio / poliammide / alluminio) nel cartone esterno, contenente 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 e 120 compresse gastroresistenti.
Confezioni ospedaliere da 50 e 98 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 – Milano – Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040828016 - "10 mg compresse gastroresistenti" 1 compressa in blister AL/AL
040828028 - "10 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister AL/AL
040828030 - "10 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister AL/AL
040828042 - "10 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister AL/AL
040828055 - "10 mg compresse gastroresistenti" 20 compresse in blister AL/AL
040828067 - "10 mg compresse gastroresistenti" 25 compresse in blister AL/AL
040828079 - "10 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister AL/AL
040828081 - "10 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister AL/AL
040828093 - "10 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister AL/AL
040828105 - "10 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister AL/AL
040828117 - "10 mg compresse gastroresistenti" 57 compresse in blister AL/AL
040828129 - "10 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister AL/AL
040828131 - "10 mg compresse gastroresistenti" 75 compresse in blister AL/AL

040828143 - "10 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister AL/AL
040828156 - "10 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister AL/AL
040828168 - "10 mg compresse gastroresistenti" 120 compresse in blister AL/AL
040828170 - "20 mg compresse gastroresistenti" 120 compresse in blister AL/AL
040828182 - "20 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister AL/AL
040828194 - "20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister AL/AL
040828206 - "20 mg compresse gastroresistenti" 75 compresse in blister AL/AL
040828218 - "20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister AL/AL
040828220 - "20 mg compresse gastroresistenti" 57 compresse in blister AL/AL
040828232 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister AL/AL
040828244 - "20 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister AL/AL
040828257 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister AL/AL
040828269 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister AL/AL
040828271 - "20 mg compresse gastroresistenti" 25 compresse in blister AL/AL
040828283 - "20 mg compresse gastroresistenti" 20 compresse in blister AL/AL
040828295 - "20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister AL/AL
040828307 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister AL/AL
040828319 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister AL/AL
040828321 - "20 mg compresse gastroresistenti" 1 compressa in blister AL/AL
040828333 - "20 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in confezione ospedaliera
040828345 - "20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in confezione ospedaliera
040828358 - "10 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in confezione ospedaliera
040828360 - "10 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 260 del 07/11/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO