

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RABEPRAZOLO DOC Generici 10 mg compresse gastroresistenti

RABEPRAZOLO DOC Generici 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di RABEPRAZOLO DOC Generici 10 mg compresse gastroresistenti contiene 10 mg di rabeprazolo sodico corrispondenti a 9,42 mg di rabeprazolo.

Una compressa di RABEPRAZOLO DOC Generici 20 mg compresse gastroresistenti contiene 20 mg di rabeprazolo sodico corrispondenti a 18,85 mg di rabeprazolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

10 mg: compressa rosa, rivestita con film, oblunga, biconvessa.

20 mg: compressa gialla, rivestita con film, oblunga, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RABEPRAZOLO DOC Generici è indicato negli adulti.

RABEPRAZOLO DOC Generici è indicato per il trattamento di:

- Ulcera duodenale attiva
- Ulcera gastrica benigna attiva
- Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa
- Terapia 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
- Eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica (vedere paragrafo 4.2)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/anziani:

Ulcera duodenale attiva ed ulcera gastrica benigna attiva: la dose orale raccomandata sia nell'ulcera duodenale attiva che nell'ulcera gastrica benigna attiva è di 20 mg una volta al giorno da assumere al mattino.

Nella maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale attiva la cicatrizzazione avviene entro 4 settimane. Tuttavia alcuni pazienti possono richiedere, per raggiungere la cicatrizzazione, altre 4 settimane di terapia. La maggior parte di pazienti con ulcera gastrica benigna attiva guarisce entro 6

settimane. Anche in questo caso, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere necessarie per la guarigione altre 6 settimane di terapia.

Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) erosiva o ulcerativa: la dose orale raccomandata in questa patologia è di 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane.

Terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE): per la terapia a lungo termine, può essere utilizzata una dose di mantenimento di RABEPRAZOLO DOC Generici di 10 mg o 20 mg, una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

Trattamento dei sintomi 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 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto adottando un regime di assunzione di 10 mg una volta al giorno al bisogno, quando necessario.

Sindrome di Zollinger-Ellison: negli adulti, la dose orale iniziale raccomandata è di 60 mg una volta al giorno. La posologia può essere aumentata fino a raggiungere la dose di 120 mg/die, in base alle necessità del singolo paziente. Possono essere somministrate dosi singole giornaliere fino a 100 mg/die. La dose da 120 mg può richiedere dosi frazionate da 60 mg due volte al giorno. Il trattamento deve proseguire sino a quando clinicamente indicato.

Eradicazione dell'infezione da H. pylori: i pazienti con infezione da *H. pylori* devono essere trattati con terapia eradicante. Si raccomanda la seguente combinazione per una durata di 7 giorni: RABEPRAZOLO DOC Generici 20 mg 2 volte al giorno + claritromicina 500 mg 2 volte al giorno e amoxicillina 1 g 2 volte al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti con disfunzioni epatiche o renali:

Non sono necessari adeguamenti posologici nei pazienti con funzionalità epatica o renale alterata.

Per l'uso di RABEPRAZOLO DOC Generici in pazienti con gravi disfunzioni epatiche vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di RABEPRAZOLO DOC Generici nei bambini non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno le compresse di RABEPRAZOLO DOC Generici devono essere ingerite al mattino, prima di mangiare; sebbene infatti non siano state evidenziate interferenze sull'attività del rabeprazolo sodico da parte del cibo o del momento della giornata in cui viene assunto il farmaco, questo schema di trattamento facilita la compliance del paziente.

I pazienti devono essere avvisati di non masticare o frantumare le compresse di RABEPRAZOLO DOC Generici, ma di inghiottirle intere.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al rabeprazolo sodico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza
- Allattamento

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

La risposta sintomatica alla terapia con rabeprazolo sodico non esclude la presenza di patologie maligne a livello gastrico o esofageo, di conseguenza tale possibilità deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento con RABEPRAZOLO DOC Generici.

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

Non può essere escluso il rischio di ipersensibilità crociata con altri inibitori di pompa protonica o derivati benzimidazolici.

I pazienti devono essere avvertiti di non masticare o sbriciolare le compresse, ma di inghiottirle intere.

L'uso di RABEPRAZOLO DOC Generici nei bambini non è raccomandato poiché mancano dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Nel periodo successivo all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di discrasie del sangue (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non si era potuta identificare un'eziologia alternativa, gli eventi erano senza complicazioni e si risolvevano con l'interruzione del rabeprazolo.

In studi su pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non c'è stata evidenza di significativi problemi di sicurezza correlati al farmaco rispetto a controlli sani compatibili per sesso ed età. Tuttavia, poiché non ci sono dati clinici sull'uso del rabeprazolo nel trattamento dei pazienti con grave disfunzione epatica, si consiglia al medico prescrittore di usare cautela quando si inizia per la prima volta un trattamento con RABEPRAZOLO DOC Generici in questo tipo di pazienti.

La somministrazione concomitante dell'atazanavir con il rabeprazolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica, incluso rabeprazolo, può portare ad un aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come quelle causate da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1)

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

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come rabeprazolo, 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).

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con RABEPRAZOLO DOC Generici. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con RABEPRAZOLO DOC Generici deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il rabeprazolo sodico produce una intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco. Può verificarsi interazione con i composti il cui assorbimento è pH dipendente. La somministrazione concomitante di rabeprazolo sodico e ketoconazolo o itraconazolo può determinare una riduzione significativa dei livelli plasmatici di tali antifungini. Quindi alcuni pazienti possono necessitare di essere monitorati per determinare se è necessario un aggiustamento della dose quando ketoconazolo o itraconazolo vengano assunti contemporaneamente al rabeprazolo.

In alcuni studi clinici, farmaci antiacidi sono stati somministrati insieme al rabeprazolo e, in uno studio specifico di interazione farmaco-farmaco, non è stata osservata alcuna interazione con farmaci antiacidi liquidi.

La somministrazione concomitante di atazanavir 300 mg/ritonavir 10 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) a volontari sani è risultata in una sostanziale diminuzione dell'esposizione all'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir è pH dipendente. Sebbene non studiati, risultati simili sono attesi con altri inibitori di pompa protonica. Di conseguenza, gli IPP, rabeprazolo compreso, non devono essere somministrati insieme all'atazanavir.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sulla sicurezza del rabeprazolo nella donna in gravidanza. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità o lesioni al feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si riscontra un modesto passaggio fetoplacentare di farmaco. RABEPRAZOLO DOC Generici è controindicato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il rabeprazolo sodico venga escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano. Il rabeprazolo sodico viene comunque escreto nelle secrezioni mammarie di ratto. RABEPRAZOLO DOC Generici non deve quindi 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 del profilo degli eventi avversi è improbabile che RABEPRAZOLO DOC Generici possa compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Se, comunque, ci fosse una riduzione dello stato di allerta dovuta a sonnolenza, si raccomanda di non guidare e di evitare l'uso di macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici controllati con rabeprazolo, gli effetti indesiderati più comuni riportati sono stati cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, orticaria e secchezza delle fauci. La maggior parte degli eventi avversi verificatisi durante gli studi clinici erano da lievi a moderati e di natura temporanea.

I seguenti eventi avversi sono stati riferiti in seguito a studi clinici o all'esperienza post-marketing.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/100$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (non può essere definito sulla base dei dati disponibili).

Sistema Organo Classe	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non noti
Infezioni e infestazioni	Infezioni				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosi		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{1,2}		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		Iponatremia; Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)

					“Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”)
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Vertigini	Sonnolenza			
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie vascolari					Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Faringite Rinite	Bronchite Sinusite			
Patologie gastro-intestinali	Diarrea Vomito Nausea Dolore addominale Stipsi Flatulenza Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Dispepsia Secchezza delle fauci Eruttazioni	Gastrite Stomatite Disturbi del gusto		Colite microscopica
Patologie epato-biliari			Epatite Ittero Encefalopatia epatica ³		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Eritema ²	Prurito Sudorazione Reazioni bollose ²	Eritema multiforme Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson	lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Dolore non specifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Frattura dell'anca, del polso o			

		della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie renali ed urinarie		Infezioni del tratto urinario	Nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Sindrome similinfluenzale	Dolore al torace Brividi Febbre			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici ³	Aumento di peso		

¹ Incluso gonfiore della faccia, ipotensione e dispnea

² Eritema, reazioni bollose e reazioni di ipersensibilità si sono generalmente risolte dopo l'interruzione del trattamento

³ In pazienti con cirrosi pre-esistente sono stati riferiti rari casi di encefalopatia epatica. Nel trattamento di pazienti con gravi disfunzioni epatiche, il medico deve prestare cautela quanto il trattamento con RABEPRAZOLO DOC Generici viene iniziato per la prima volta in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi l'esperienza dopo sovradosaggio intenzionale o accidentale è limitata. L'esposizione massima stabilita non ha superato i 60 mg/due volte al giorno, o 160 mg/una volta al giorno. Gli effetti sono generalmente minimi, caratteristici del profilo di eventi avversi noto e reversibili senza alcun ulteriore intervento medico. Non vi è alcun antidoto specifico noto. Il rabeprazolo sodico si lega in larga misura alle proteine e non è pertanto eliminabile con la dialisi. Come in ogni caso di sovradosaggio il trattamento è di tipo sintomatico e devono essere adottate misure di supporto generale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

Codice ATC: A02B C04

Meccanismo d'azione

Il rabeprazolo sodico appartiene alla classe dei composti antisecretori, derivati benzimidazolici, che non possiedono attività anticolinergica o proprietà antagoniste sui recettori H₂ per l'istamina, ma sopprimono la secrezione acida dello stomaco per inibizione specifica dell'enzima H⁺/K⁺-ATPasi (la pompa acida o protonica). L'effetto è dose-dipendente e porta all'inibizione della secrezione acida, sia questa basale o 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 tutti i livelli di dosaggio 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.

Efficacia e sicurezza clinica

Attività antisecretoria: dopo somministrazione orale di una dose di 20 mg di rabeprazolo sodico la comparsa dell'effetto antisecretorio si osserva entro 1 ora, mentre il massimo dell'effetto è evidente entro 2-4 ore. L'inibizione della secrezione acida, sia basale che stimolata dal cibo, 23 ore dopo la somministrazione della prima dose di rabeprazolo sodico è pari al 69% ed all'82%, rispettivamente, e l'inibizione 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 3 giorni. Quando le somministrazioni vengono interrotte l'attività secretoria si normalizza entro 2-3 giorni.

La diminuzione dell'acidità gastrica per qualsiasi motivo, compresa l'assunzione di inibitori della pompa protonica come il rabeprazolo, aumenta la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un aumentato rischio di infezioni gastrointestinali come quelle causate 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 sino a 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 poi stabili per la durata della terapia. Alla sospensione della terapia i valori della gastrina sono poi tornati ai livelli pre-trattamento, normalmente entro 1-2 settimane. L'esame biptico, condotto su campioni prelevati dall'antro e dal fundo dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo sodico o farmaco di confronto fino a 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 continua, non sono state osservate variazioni significative nei parametri controllati prima del trattamento.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Altri effetti: finora 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 di ormone somatotropo. Studi in soggetti sani hanno dimostrato che rabeprazolo sodico non ha interazioni clinicamente significative con amoxicillina. Il rabeprazolo non influenza negativamente le concentrazioni plasmatiche di amoxicillina o claritromicina durante la somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* del tratto gastrointestinale superiore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

RABEPRAZOLO DOC Generici è una formulazione in compresse con rivestimento gastro-resistente a base di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché il rabeprazolo sodico è acidolabile. L'assorbimento del rabeprazolo inizia quindi solo dopo che la compressa ha superato lo stomaco. L'assorbimento è rapido, con valori di concentrazione plasmatica di rabeprazolo che raggiungono il loro massimo circa 3,5 ore dopo una dose di 20 mg. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di rabeprazolo ed i valori di AUC sono lineari nel range di dosi da 10 a 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale di 20 mg (paragonata con la somministrazione endovenosa) è pari al 52% circa poiché il metabolismo pre-sistemico è rilevante. Inoltre la biodisponibilità non sembra aumentare con somministrazioni ripetute. Nei soggetti sani il tempo di emivita plasmatico è di circa 1 ora (range tra 0,7 e 1,5 ore) ed il valore di clearance corporea totale è stimata 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.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il rabeprazolo sodico, come altri farmaci della classe degli inibitori di pompa protonica, viene metabolizzato attraverso il sistema del 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; sebbene gli studi *in vitro* possano non essere sempre predittivi della situazione *in vivo*, queste evidenze indicano che non è attesa interazione tra rabeprazolo e ciclosporina. Nell'uomo il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i maggiori metaboliti plasmatici, mentre il sulfone (M2), il desmetiltioetere (M4) e il coniugato con l'acido mercapturico (M5) sono metaboliti minori presenti a

bassi livelli. Solo il metabolita desmetil (M3) ha una lieve attività antisecretoria, ma non è presente nel plasma. Dopo una dose orale singola di rabeprazolo sodico marcato con ^{14}C non è presente farmaco immodificato nelle urine. Circa il 90% della dose viene eliminata nelle urine, principalmente sotto forma di 2 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 ed all'altezza, dopo somministrazione di una dose singola di rabeprazolo 20 mg.

Disfunzione renale

È stato osservato che, nei pazienti con grave insufficienza renale cronica e sotto 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. Il tempo di emivita medio del rabeprazolo era di 0,82 ore nel volontario sano, 0,95 ore nei pazienti durante l'emodialisi e 3,6 ore dopo la dialisi. La clearance del farmaco nei pazienti con disfunzione renale richiedente emodialisi di mantenimento era circa 2 volte quella dei volontari sani.

Disfunzione epatica

Dopo somministrazione di una dose singola di 20 mg di rabeprazolo, in pazienti con disfunzioni epatiche croniche da lievi a moderate, è stato osservato un raddoppio della AUC e un incremento di 2 o 3 volte dell'emivita del rabeprazolo rispetto ai volontari sani. Comunque, 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

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

Polimorfismo CYP2C19

Dopo 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} aumentava solo del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti pre-clinici sono stati osservati solo con dosaggi così elevati rispetto alla dose massima prevista per l'uomo da rendere 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 stati positivi ma il test del micronucleo *in vivo* ed i test di riparazione del DNA *in vivo* ed *in vitro* sono stati negativi. Gli studi di carcinogenesi non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione
Magnesio ossido leggero
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato

Rivestimento:

Etil cellulosa
Magnesio ossido leggero

Rivestimento gastroresistente:

Copolimero dell'acido metacrilico-etil acrilato
Talco
Polisorbato 80
Sodio laurilsolfato
Propilenglicole
Ossido di ferro giallo (E172)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172) (solo le compresse da 10 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

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

Blister Al-OPA-PVC/Al

Confezione da 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milano

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

RABEPRAZOLO DOC Generici - 10 mg compresse gastroresistenti - 14 compresse in blister Al-Opa-Pvc/Al - AIC 040681013

RABEPRAZOLO DOC Generici - 20 mg compresse gastroresistenti - 14 compresse in blister Al-Opa-Pvc/Al - AIC 040681025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2012/Giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco