

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARIET 10 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg di rabeprazolo sodico, pari a 9,42 mg di rabeprazolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

Compresse gastroresistenti rosa, rivestite con film, biconvesse, con la scritta "E 241" riportata su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PARIET compresse 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 severa (MRGE sintomatica)
- sindrome di Zollinger-Ellison
- eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* (H. pylori) in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 guariscono 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, si consiglia una compressa da 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 100mg/die. La dose da 120 mg può essere frazionata in 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:

Pariet 20 mg 2 volte al giorno + claritromicina 500 mg 2 volte al giorno + amoxicillina 1 g 2 volte al giorno.

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di PARIET 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 ma di inghiottirle intere.

Pazienti con disfunzioni epatiche o renali

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

Per l'uso di PARIET in pazienti con gravi disfunzioni epatiche vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Bambini

L'uso di PARIET nei bambini non è raccomandato poiché manca esperienza sull'uso del prodotto in questo gruppo di pazienti.

Modalità di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. PARIET è controindicato nelle donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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 ipersensibilità crociata con altri inibitori della pompa protonica (PPI) o sostituti benzimidazolici non può essere escluso.

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

L'uso di PARIET nei bambini non è raccomandato poiché manca esperienza sull'uso del prodotto in questo gruppo di pazienti.

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non si è potuta identificare un'etiologia alternativa, la gravità degli eventi è diminuita o essi si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Alterazioni degli enzimi epatici sono state osservate durante gli studi clinici e sono state riportate anche dopo l'inizio della commercializzazione. Nella maggior parte dei casi in cui non si è potuta identificare un'etiologia alternativa, gli eventi non erano complicati e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Uno studio in pazienti con alterazioni epatiche da lievi a moderate non ha evidenziato significativi problemi di sicurezza correlabili all'uso del farmaco differenti da quelli osservati nei pazienti del gruppo di controllo, analogo per distribuzione di età e sesso. Comunque, dal momento che non vi sono dati clinici sull'uso di PARIET nel trattamento di pazienti con gravi disfunzioni epatiche, il medico è invitato a prestare particolare attenzione nel somministrare PARIET per la prima volta a tali pazienti.

La co-somministrazione di atazanavir con PARIET non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con PPI, incluso PARIET, potrebbe aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

I PPI, 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 i PPI 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.

È stato osservato che i PPI, come PARIET, 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 dei PPI.

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 e in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Uso concomitante di rabeprazolo con metotrexato

La letteratura suggerisce che l'uso concomitante di PPI con metotrexato (soprattutto ad alte dosi; vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di metotrexato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e/o del suo metabolita, il che può portare a tossicità da metotrexato. In caso di somministrazione di alte dosi di metotrexato, in alcuni pazienti, può essere presa in considerazione una sospensione temporanea dei PPI.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Il rabeprazolo sodico, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o a-cloridria. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti in terapia a lungo termine con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducano l'assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i rispettivi sintomi clinici.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

I PPI 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 Pariet. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un PPI può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri PPI.

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 PARIET 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 PPI.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il rabeprazolo sodico produce una intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco. Può avvenire una 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. E' quindi da considerare la necessità, per alcuni pazienti, di essere monitorati per determinare se è necessario un adeguamento posologico quando ketoconazolo o itraconazolo vengano assunti contemporaneamente a PARIET.

In alcuni studi clinici, farmaci antiacidi sono stati somministrati insieme a PARIET e, in uno studio specifico di 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 monodose) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg monodose) a volontari sani ha causato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH dipendente. Sebbene non studiati, si devono prevedere risultati simili anche con altri PPI. Perciò gli inibitori della pompa protonica, incluso rabeprazolo, non devono essere co-somministrati con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato

Casi clinici, studi pubblicati di farmacocinetica di popolazione e analisi retrospettive suggeriscono che la somministrazione concomitante di PPI e metotrexato (soprattutto ad alte

dosi; vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di metotrexato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e/o del suo metabolita idrossimetotrexato. Tuttavia, non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica tra metotrexato e PPI.

4.6 Gravidanza ed 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 sul feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si riscontra un modesto passaggio feto-placentare di farmaco.

PARIET 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 in allattamento.

Il rabeprazolo sodico viene comunque escreto nelle secrezioni mammarie di ratto.

PARIET 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 della tipologia dei possibili eventi avversi è improbabile che PARIET 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

Gli eventi avversi più comunemente riportati con rabeprazolo durante gli studi clinici controllati sono stati mal di testa, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e secchezza delle fauci.

La maggior parte degli eventi avversi riscontrati durante gli studi clinici sono stati di intensità lieve o moderata e transitori.

I seguenti eventi avversi sono stati riferiti in seguito a studi clinici o all'esperienza post-marketing. La frequenza è definita come:

comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed 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 ⁴
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Capogiri	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 della bocca 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 (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto ⁴
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, e del tessuto connettivo	Dolore non specifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale 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 Malattia simil-influenzale	Dolore al torace Brividi Piressia			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici ³	Aumento di peso		

- ¹ Include edema del volto, ipotensione e dispnea.
- ² Eritema, reazioni bollose e reazioni allergiche si sono generalmente risolte dopo l'interruzione del trattamento.
- ³ Sono stati riferiti rari casi di encefalopatia epatica in pazienti con pre-esistente cirrosi. Nel trattamento di pazienti con disfunzioni epatiche gravi, il medico deve prestare cautela quando il trattamento con PARIET è somministrato per la prima volta in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4)
- ⁴ Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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: Apparato gastrointestinale e metabolismo. Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). PPI. 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.

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 riduzione dell'acidità gastrica dovuta a diversi agenti, inclusi i PPI come ad esempio rabeprazolo, aumenta la quantità di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con PPI potrebbe aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio infezioni 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 e dopo il trattamento.

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 e claritromicina, durante la somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* del tratto gastrointestinale superiore.

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 i PPI 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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pariet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pariet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sindrome di Zollinger- Ellison, ulcera duodenale e ulcera gastrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico)

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento:

PARIET rappresenta una formulazione in compresse gastroresistenti contenenti rabeprazolo sodico. Questa formulazione con rivestimento gastro-resistente è necessaria perchè il rabeprazolo sodico è acido-labile. 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 3,5 ore circa 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 poichè è rilevante il metabolismo pre-sistemico. 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.

Metabolismo ed escrezione:

Il rabeprazolo sodico, come altri farmaci della classe dei PPI, viene 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; 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 maggiori metaboliti plasmatici. 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 da 20 mg 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

E' 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, di entità da lieve a moderata, si è evidenziato, rispetto a quanto osservato nei volontari sani, un raddoppio della AUC e un incremento di 2 o 3 volte del tempo di emivita del rabeprazolo. 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.

Il tempo di 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 superiori 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 del 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 non-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 tests 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: mannitolo, magnesio ossido, iprolosa a basso grado di sostituzione, iprolosa, magnesio stearato;

Rivestimento: etilcellulosa, magnesio ossido;

Rivestimento gastroenterico: ipromellosa ftalato, monogliceridi diacetilati, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), cera carnauba;

Inchiostro: gomma lacca bianca, ferro ossido nero (E172), alcol etilico disidratato, 1-butanol.

6.2 **Incompatibilità**

Non pertinente.

6.3 **Periodo di validità**

3 anni.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Blister strip alluminio/alluminio.

Confezioni: blister da 1, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75 o 120 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

- 6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**
Nessuna istruzione particolare.
Qualsiasi medicinale non utilizzato o prodotto di scarto deve essere smaltito in
In conformità ai requisiti locali.
7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)
8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- | | |
|--|------------------|
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse | AIC n. 034216022 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse | AIC n. 034216010 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse | AIC n. 034216034 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse | AIC n. 034216046 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse | AIC n. 034216059 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse | AIC n. 034216061 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 75 compresse | AIC n. 034216073 |
| Pariet 10 mg compresse gastroresistenti, 120 compresse | AIC n. 034216085 |
9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Prima Autorizzazione: 3 marzo 1999
Rinnovo dell'Autorizzazione: 6 maggio 2008
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
PARIET 20 mg compresse gastroresistenti
2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
20 mg di rabeprazolo sodico, pari a 18,85 mg di rabeprazolo
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. **FORMA FARMACEUTICA**
Compresse gastroresistenti.

Compresse gastroresistenti gialle, rivestite con film, biconvesse, con la scritta "E 243" riportata su un lato.
4. **INFORMAZIONI CLINICHE**
- 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

PARIET compresse 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 severa (MRGE sintomatica)
- sindrome di Zollinger-Ellison
- eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* (H.pylori) in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 guariscono 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, si consiglia una compressa da 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 100mg/die. La dose da 120 mg può essere frazionata in 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:

Pariet 20 mg 2 volte al giorno + claritromicina 500 mg 2 volte al giorno + amoxicillina 1 g 2 volte al giorno.

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di PARIET 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.

Pazienti con disfunzioni epatiche o renali

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

vedere paragrafo 4.4 nel trattamento di pazienti con grave compromissione epatica

Bambini

L'uso di PARIET nei bambini non è raccomandato poiché manca esperienza sull'uso del prodotto in questo gruppo di pazienti.

Modalità di somministrazione

I pazienti devono essere avvisati di non masticare o frantumare le compresse di PARIET ma di inghiottirle intere

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

PARIET è controindicato nelle donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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 ipersensibilità crociata con altri inibitori della pompa protonica (PPI) o sostituti benzimidazolici non può essere escluso.

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

L'uso di PARIET nei bambini non è raccomandato poiché manca esperienza sull'uso del prodotto in questo gruppo di pazienti.

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non si è potuta identificare un'eziologia alternativa, la gravità degli eventi è diminuita o essi si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Alterazioni degli enzimi epatici sono state osservate durante gli studi clinici e sono state riportate anche dopo l'inizio della commercializzazione. Nella maggior parte dei casi in cui non si è potuta identificare un'eziologia alternativa, gli eventi non erano complicati e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Uno studio in pazienti con alterazioni epatiche da lievi a moderate non ha evidenziato significativi problemi di sicurezza correlabili all'uso del farmaco differenti da quelli osservati nei pazienti del gruppo di controllo, analogo per distribuzione di età e sesso. Comunque, dal momento che non vi sono dati clinici sull'uso di PARIET nel trattamento di pazienti con gravi disfunzioni epatiche, il medico è invitato a prestare particolare attenzione nel somministrare PARIET per la prima volta a tali pazienti.

La co-somministrazione di atazanavir con PARIET non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con PPI, incluso PARIET, potrebbe aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

IPPI, 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 i PPI 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.

È stato osservato che i PPI come PARIET, 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 del PPI.

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 e in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Uso concomitante di rabeprazolo con metotrexato

La letteratura suggerisce che l'uso concomitante di PPI con metotrexato (soprattutto ad alte dosi; vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di metotrexato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e/o del suo metabolita, il che può portare a tossicità da metotrexato. In caso di somministrazione di alte dosi di metotrexato, in alcuni pazienti, può essere presa in considerazione una sospensione temporanea dei PPI.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Il rabeprazolo sodico, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o a-cloridria. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti in terapia a lungo termine con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducano l'assorbimento della vitamina B12 o se vengono osservati i rispettivi sintomi clinici.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

I PPI 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 Pariet. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un PPI può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri PPI.

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 Pariet 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 PPI.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rabeprazolo sodico produce una intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco. Può avvenire una 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. E' quindi da considerare la necessità, per alcuni pazienti, di essere monitorati per determinare se è necessario un adeguamento posologico quando ketoconazolo o itraconazolo vengano assunti contemporaneamente a PARIET.

In alcuni studi clinici, farmaci antiacidi sono stati somministrati insieme a PARIET e, in uno studio specifico di 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 monodose) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg monodose) a volontari sani ha causato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH dipendente. Sebbene non studiati, si devono prevedere risultati simili anche con altri PPI. Perciò i PPI, incluso rabeprazolo, non devono essere co-somministrati con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato

Casi clinici, studi pubblicati di farmacocinetica di popolazione e analisi retrospettive suggeriscono che la somministrazione concomitante di PPI e metotrexato (soprattutto ad alte dosi; vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di metotrexato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e/o del suo metabolita idrossimetotrexato. Tuttavia, non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica tra metotrexato e PPI.

4.6 Gravidanza ed 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 sul feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si riscontra un modesto passaggio feto-placentare di farmaco.

PARIET 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 in allattamento.

Il rabeprazolo sodico viene comunque escreto nelle secrezioni mammarie di ratto.

PARIET 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 della tipologia dei possibili eventi avversi è improbabile che PARIET 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

Gli eventi avversi più comunemente riportati con rabeprazolo durante gli studi clinici controllati sono stati mal di testa, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e secchezza delle fauci.

La maggior parte degli eventi avversi riscontrati durante gli studi clinici sono stati di intensità lieve o moderata e transitori.

I seguenti eventi avversi sono stati riferiti in seguito a studi clinici o all'esperienza post-marketing. La frequenza è definita come:

comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed 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 ⁴
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Capogiri	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 della bocca 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 (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto ⁴
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, e del tessuto connettivo	Dolore non specifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale 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 Malattia simil-influenzale	Dolore al torace Brividi Piressia			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici ³	Aumento di peso		

¹ Include edema del volto, ipotensione e dispnea.

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

³ Sono stati riferiti rari casi di encefalopatia epatica in pazienti con pre-esistente cirrosi. Nel trattamento di pazienti con disfunzioni epatiche gravi, il medico deve prestare cautela quando il trattamento con PARIET è somministrato per la prima volta in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4)

⁴ Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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: Apparato gastrointestinale e metabolismo. Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). PPI.
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 H_2 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.

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 riduzione dell'acidità gastrica dovuta a diversi agenti, inclusi i PPI come ad esempio rabeprazolo, aumenta la quantità di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con PPI potrebbe aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio infezioni 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 fondo 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 e dopo il trattamento.

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 e claritromicina, durante la somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* del tratto gastrointestinale superiore.

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 i PPI 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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con PARIET in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con PARIET in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison, dell'ulcera duodenale e dell'ulcera gastrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: PARIET rappresenta una formulazione in compresse gastroresistenti contenenti rabeprazolo sodico. Questa formulazione con rivestimento gastro-resistente è necessaria perché il rabeprazolo sodico è acido-labile. 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 3,5 ore circa 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 è rilevante il metabolismo pre-sistemico. 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.

Metabolismo ed escrezione: Il rabeprazolo sodico, come altri farmaci della classe dei PPI, viene 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; 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 maggiori metaboliti plasmatici. 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 antiseccretoria, 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 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

E' stato osservato che, nei pazienti con grave insufficienza renale cronica e sotto dialisi di mantenimento (clearance della creatinina $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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, di entità da lieve a moderata, si è evidenziato, rispetto a quanto osservato nei volontari sani, un raddoppio della AUC e un incremento di 2 o 3 volte del tempo di emivita del rabeprazolo. 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.

Il tempo di 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 superiori 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 del 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 non-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 tests 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: mannitolo, magnesio ossido, iprolosa a basso grado di sostituzione, iprolosa, magnesio stearato;

Rivestimento: etilcellulosa, magnesio ossido;

Rivestimento gastroenterico: ipromellosa ftalato, monogliceridi diacetilati, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E 172), cera carnauba;

Inchiostro: gomma lacca bianca, ferro ossido rosso (E 172), cera carnauba, glicerina esterificata con acidi grassi, alcol etilico disidratato, 1-butanolo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister strip alluminio/alluminio.

Confezioni: blister da 1, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75 o 120 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o prodotto di scarto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA

Via M. Buonarroti, 23

20093 Cologno Monzese (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse	AIC n. 034216186
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse	AIC n. 034216174
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse	AIC n. 034216198
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse	AIC n. 034216200
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse	AIC n. 034216212
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse	AIC n. 034216224
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 75 compresse	AIC n. 034216236
Pariet 20 mg compresse gastroresistenti, 120 compresse	AIC n. 034216248

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 3 marzo 1999

Rinnovo dell'Autorizzazione: 6 maggio 2008

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco