

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RABEPRAZOLO EG 10 mg compresse gastroresistenti
RABEPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RABEPRAZOLO EG 10 mg compresse gastroresistenti
Ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di rabeprazolo sodico, equivalenti a 9,42 mg di rabeprazolo.

RABEPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti
Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di rabeprazolo sodico, equivalenti a 18,85 mg di rabeprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

RABEPRAZOLO EG 10 mg compresse gastroresistenti rosa, rivestite, rotonde biconvesse, lisce su entrambi i lati.

RABEPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti gialle, rivestite, rotonde biconvesse, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

RABEPRAZOLO EG è indicato per il trattamento di:

- ulcera duodenale attiva
- ulcera gastrica benigna attiva
- malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa
- gestione 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

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 da assumere una volta al giorno al mattino.

Nella maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale attiva la guarigione avviene entro 4 settimane. Tuttavia alcuni pazienti possono richiedere, per raggiungere la guarigione, 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 gastroesofageo (MRGE) erosiva o ulcerativa: la dose orale raccomandata per questa condizione è di 20 mg da assumere una volta al giorno per 4 -8 settimane.

Gestione a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE): per la gestione a lungo termine, si consiglia come dose di mantenimento una compressa di RABEPRAZOLO EG 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 iniziale raccomandata è di 60 mg una volta al giorno. La dose può essere titolata fino a 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 essere frazionata in dosi da 60 mg due volte al giorno. Il trattamento deve proseguire sino a quando clinicamente indicato.

Eradicazione di Helicobacter 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 EG 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 RABEPRAZOLO EG devono essere ingerite al mattino, prima di mangiare; sebbene non siano state osservate interferenze sull'attività del rabeprazolo sodico da parte del cibo o del momento della giornata in cui viene assunto il farmaco, questo regime facilita la compliance al trattamento.

I pazienti devono essere avvisati che le compresse di RABEPRAZOLO EG non devono essere masticate o frantumate ma devono essere inghiottite intere.

Compromissione epatica e renale: non sono necessari adeguamenti posologici nei pazienti con compromissione epatica o renale.

Per l'uso di RABEPRAZOLO EG in pazienti con grave compromissione epatica vedere il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Bambini:

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti del benzimidazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti usati nella formulazione.
Gravidanza e allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La risposta sintomatica alla terapia con il 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 RABEPRAZOLO EG.

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

Non è possibile escludere il rischio di ipersensibilità crociata con sostituti del benzimidazolo.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse di RABEPRAZOLO EG non devono essere masticate o sbriciolate, ma devono essere inghiottite intere.

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

Nella fase post marketing sono stati segnalati casi di discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile identificare un'eziologia alternativa, gli eventi sono stati non-complicati e si sono risolti all'interruzione del rabeprazolo.

Alterazioni degli enzimi epatici sono state osservate nell'ambito di studi clinici e sono state segnalate anche dopo la commercializzazione del farmaco. Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile identificare un'etiologia alternativa, gli eventi sono stati non-complicati e si sono risolti all'interruzione del rabeprazolo.

Uno studio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non ha evidenziato significativi problemi di sicurezza correlabili all'uso del farmaco differenti da quelli osservati nei pazienti del gruppo di controllo, di età e sesso corrispondenti. Comunque, dal momento che non vi sono dati clinici sull'uso di RABEPRAZOLO EG nel trattamento di pazienti con gravi disfunzioni epatiche, il medico deve prestare attenzione nel somministrare RABEPRAZOLO EG per la prima volta a tali pazienti.

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

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica, incluso RABEPRAZOLO EG può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

Rischio di fratture dell'anca, polso e spina dorsale

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se usati ad elevate dosi e per un lungo periodo (> 1 anno), possono modestamente aumentare il rischio di frattura dell'anca, polso e spina dorsale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio di fratture complessivamente del 10-40%. Una parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure secondo le attuali linee guida cliniche e devono avere un'adeguata assunzione di vitamina D e calcio.

Ipomagnesiemia

È stata segnalata grave ipomagnesiemia in pazienti trattati con inibitori di pompa protonica come rabeprazolo per almeno tre mesi e in molti casi per un anno.

Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il rabeprazolo sodico produce un'intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco. Può avvenire un'interazione con i composti il cui assorbimento è pH dipendente. La somministrazione concomitante del rabeprazolo sodico e il ketoconazolo o l'itraconazolo può determinare una riduzione significativa dei livelli plasmatici degli antimicotici. È quindi da considerare la necessità, per alcuni pazienti, di essere monitorati per determinare se è necessario un adeguamento posologico quando il ketoconazolo o l'itraconazolo vengono assunti contemporaneamente a RABEPRAZOLO EG.

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

La somministrazione concomitante dell'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o del lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) e l'atazanavir 400 mg nei volontari sani ha determinato una sostanziale riduzione dell'esposizione all'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir è pH dipendente. Benché non studiati, risultati simili sono attesi con altri inibitori della pompa protonica. Per questa ragione gli IPP, incluso il rabeprazolo, non devono essere somministrati con l'atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sulla sicurezza del rabeprazolo nella gravidanza umana. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato una compromissione della fertilità o danni al feto dovuti alla somministrazione del rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si riscontra un modesto passaggio fetoplacentare. RABEPRAZOLO EG è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

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 EG non deve quindi essere usato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

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 EG possa compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Se comunque ci fosse una compromissione dello stato di allerta dovuta a sonnolenza, si raccomanda di non guidare e usare macchinari complessi.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate con il rabeprazolo durante gli studi clinici controllati sono state cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e bocca secca. La maggior parte degli eventi avversi riscontrati durante gli studi clinici sono stati di gravità lieve o moderata e transitori.

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

Le frequenze vengono definite come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione sistema/organo	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{1,2}		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		Iponatriemia Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Sonnolenza			
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista		
Patologie vascolari					Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, faringite, rinite	Bronchite, sinusite			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale,	Dispepsia, bocca secca, eruttazione	Gastrite, stomatite, alterazioni del gusto		

	costipazione, flatulenza				
Patologie epatobiliari			Epatite, ittero, encefalopatia epatica ³		
Patologie della cute ed del tessuto sottocutaneo		Rash, eritema ²	Prurito, sudorazione, reazioni bollose ²	Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS)	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore non specifico, mal di schiena	Mialgia, crampi alle gambe, artralgia, frattura dell'anca, polso e spina dorsale (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie renali e urinarie		Infezione 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 di ipersensibilità si sono generalmente risolte dopo l'interruzione del trattamento

3 Sono stati segnalati 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 RABEPRAZOLO EG è somministrato per la prima volta in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

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 deve essere di tipo sintomatico e devono essere adottate misure di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC04.

Meccanismo d'azione: il rabeprazolo sodico appartiene alla classe dei composti antisecretori, sostituti benzimidazolici, che non possiedono proprietà anticolinergiche o 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-correlato 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 dopo tutte le dosi e viene concentrato nell'ambiente acido delle cellule parietali. Il rabeprazolo viene convertito nella forma sulfenamidica attiva mediante protonazione e reagisce successivamente con le cisteine disponibili sulla pompa protonica.

Attività antisecretoria: dopo somministrazione orale di una dose di 20 mg del rabeprazolo sodico la comparsa dell'effetto antisecretorio si osserva entro 1 ora, con l'effetto massimo entro 2-4 ore. L'inibizione della secrezione acida, sia basale che stimolata dal cibo, 23 ore dopo la prima dose del 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 ripetute una volta al giorno; l'inibizione allo stato stazionario viene ottenuta dopo tre giorni. Alla sospensione del farmaco l'attività secretoria si normalizza nel giro di 2-3 giorni.

La diminuita acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica come il rabeprazolo, aumenta la conta di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

Effetti sulla gastrina sierica: negli studi clinici i pazienti sono stati trattati con il rabeprazolo sodico 10 mg 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 del trattamento. Alla sospensione della terapia i valori della gastrina sono poi tornati ai livelli pre-trattamento, normalmente entro 1-2 settimane.

Campioni biotipici gastrici umani prelevati dall'antro e dal fondo dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con il rabeprazolo o con il trattamento di confronto fino a 8 settimane, non ha messo in evidenza alterazioni nell'istologia delle cellule ECL, nel grado di 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 presenti al basale.

Altri effetti: finora non sono stati rilevati effetti sistemici del rabeprazolo sodico sul SNC e sui sistemi cardiovascolare e respiratorio. Il rabeprazolo sodico, somministrato alle dosi orali di 20 mg per 2 settimane, non ha causato alcun effetto sulla funzione 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 il rabeprazolo sodico non ha interazioni clinicamente significative con l'amoxicillina. Il rabeprazolo non influenza negativamente le concentrazioni plasmatiche dell'amoxicillina e della claritromicina, durante la somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* del tratto gastrointestinale superiore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

RABEPRAZOLO EG è una formulazione in compresse con rivestimento enterico (gastroresistente) a base di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché il rabeprazolo è acido-labile. L'assorbimento del rabeprazolo inizia quindi solo dopo che la compressa ha superato lo stomaco. L'assorbimento è rapido, con livelli plasmatici del rabeprazolo che raggiungono il loro massimo 3,5 ore circa dopo una dose di 20 mg. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) del rabeprazolo ed i valori di AUC sono lineari nell'intervallo 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 in virtù, in gran parte, del 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 (intervallo tra 0,7 e 1,5 ore) e la 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 trattamento influenzano l'assorbimento del rabeprazolo sodico.

Distribuzione

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

Metabolismo ed eliminazione

Il rabeprazolo sodico, come altri composti della classe degli inibitori di pompa protonica (IPP), viene metabolizzato attraverso il sistema citocromo P450 (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 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 dello stato *in vivo*, queste evidenze sono indicative di una assenza di interazione tra il rabeprazolo e la ciclosporina. Nell'uomo il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i principali 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 del 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 coniugato con l'acido mercapturico (M5) ed un acido carbossilico (M6), più due metaboliti non identificati. La parte rimanente della dose viene recuperata nelle feci.

Sesso

Non vi sono differenze significative tra i sessi nei parametri farmacocinetici, corretti per massa corporea e altezza, dopo una dose singola del rabeprazolo 20 mg.

Disfunzione renale

È stato osservato che, nei pazienti con insufficienza renale stabile allo stadio terminale e sotto emodialisi di mantenimento (clearance della creatinina $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) la disposizione 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 dei corrispondenti parametri nei volontari sani. Il tempo di emivita medio 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 patologia renale richiedente emodialisi di mantenimento era circa 2 volte quella dei volontari sani.

Disfunzione epatica

Dopo somministrazione di una dose singola di 20 mg del rabeprazolo, in pazienti con compromissione epatica cronica, 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 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 funzione epatica compromessa 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 è lievemente ridotta nell'anziano. Dopo 7 giorni di somministrazione quotidiana del rabeprazolo sodico 20 mg i valori di AUC sono quasi raddoppiati, i valori di C_{max} sono aumentati del 60% circa e il $t_{1/2}$ è aumentato del 30% circa rispetto a quanto riscontrato in giovani volontari sani. Non vi sono comunque evidenze di accumulo del rabeprazolo.

Polimorfismo del CYP2C19

Dopo una dose giornaliera di 20 mg del 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 estesi, mentre la C_{max} aumentava solo del 40%.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Effetti non-clinici sono stati osservati solo ad esposizioni sufficientemente superiori rispetto all'esposizione massima prevista per l'uomo tale 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* e 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

RABEPRAZOLO EG 10 mg compresse gastroresistenti

Nucleo della compressa:

Magnesio ossido

Mannitolo

Sodio amido glicolato (tipo A)

Povidone (K-30)

Magnesio stearato

Rivestimento intermedio:

Etilcellulosa

Magnesio ossido

Dietilftalato

Rivestimento:

Ipromellosa ftalato

Titanio diossido (E171)

Talco

Dietilftalato

Ferro ossido rosso (E172)

RABEPRAZOLO EG 20 mg compresse gastroresistenti

Nucleo della compressa:

Magnesio ossido

Mannitolo

Sodio amido glicolato (tipo A)

Povidone (K-30)

Magnesio stearato

Rivestimento intermedio:

Etilcellulosa

Magnesio ossido

Dietilftalato

Rivestimento:

Ipromellosa ftalato

Titanio diossido (E171)

Talco

Dietilftalato

Ferro ossido giallo (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto della confezione

RABEPRAZOLO EG compresse gastroresistenti è disponibile in confezioni blister OPA/AI/PVC/AI.

10 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 98 compresse gastroresistenti

20 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 98, 120 compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Speciali precauzioni per lo smaltimento ed ulteriore manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040923017 - "10 Mg Compresse Gastroresistenti" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923029 - "10 Mg Compresse Gastroresistenti" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923031 - "10 Mg Compresse Gastroresistenti" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923043 - "10 Mg Compresse Gastroresistenti" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923056 - "10 Mg Compresse Gastroresistenti" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923068 - "10 Mg Compresse Gastroresistenti" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923070 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 7 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923082 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923094 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923106 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923118 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923120 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC n. 040923132 - "20 Mg Compresse Gastroresistenti" 120 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012