

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RABEPRAZOLO PENZA PHARMA 10 mg compresse gastroresistenti  
RABEPRAZOLO PENZA PHARMA 20 mg compresse gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di rabeprazolo sodico, equivalenti a 9,42 mg di rabeprazolo.

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

Compresse gastroresistenti.

10 mg: compresse gastroresistenti rotonde, rosa, biconvesse, dal diametro di 6 mm circa.

20 mg: compresse gastroresistenti rotonde, gialle, biconvesse, dal diametro di 7,5 mm circa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

RABEPRAZOLO PENZA PHARMA 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 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 dei 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 può utilizzare una dose di mantenimento di RABEPRAZOLO PENSA PHARMA da 20 mg o 10 mg, una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

**Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica):** 10 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se non si ottiene il controllo dei sintomi entro 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 al bisogno di 10 mg una volta al giorno, 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 gradualmente 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 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 una terapia di eradicazione. Si raccomanda la seguente combinazione per una durata di 7 giorni:

RABEPRAZOLO PENZA PHARMA 20 mg 2 volte al giorno + claritromicina 500 mg 2 volte al giorno + amoxicillina 1 g 2 volte al giorno.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Compromissione renale o epatica*

Non sono necessari adeguamenti posologici nei pazienti con funzionalità epatica o renale alterata. Per l'uso di RABEPRAZOLO PENZA PHARMA in pazienti con gravi disfunzioni epatiche vedere il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### *Modo di somministrazione*

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di RABEPRAZOLO PENZA PHARMA devono essere assunte 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 l'adesione al trattamento da parte del paziente.

I pazienti devono essere avvisati di non masticare o frantumare le compresse di RABEPRAZOLO PENZA PHARMA, ma di deglutirle intere.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

RABEPRAZOLO PENZA PHARMA è controindicato in gravidanza o durante l'allattamento.

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

Un rischio di reazioni incrociate di ipersensibilità con altri inibitori di pompa protonica o derivati benzimidazolici non può essere escluso.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse di RABEPRAZOLO PENZA PHARMA non vanno masticate o frantumate, ma vanno ingerite intere.

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di discrasie ematiche (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui una diversa eziologia non poteva essere identificata, gli eventi erano senza complicazioni e si sono risolti con l'interruzione del rabeprazolo.

Alterazioni degli enzimi epatici sono state osservate in studi clinici e sono state segnalate anche in seguito all'autorizzazione alla commercializzazione.

Nella maggior parte dei casi in cui una diversa eziologia non poteva essere identificata, gli eventi erano senza complicazioni e si sono risolti con l'interruzione del rabeprazolo.

Non è stata osservata alcuna evidenza di significativi problemi di sicurezza legati al farmaco in uno studio su pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto a controlli normali abbinati per età e sesso. Poiché non ci sono dati clinici sull'uso di rabeprazolo nel trattamento di pazienti con disfunzione epatica grave si consiglia al medico di prestare attenzione quando il trattamento con RABEPRAZOLO PENZA PHARMA viene avviato per la prima volta in questi pazienti.

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

Il trattamento con inibitori della pompa protonica, tra cui RABEPRAZOLO PENZA PHARMA, può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevate e per periodi prolungati (>1 anno), possono causare un lieve aumento del rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani e in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10-40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di

osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

### **Ipomagnesiemia**

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (IPP) come RABEPRAZOLO PENZA PHARMA, 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 IPP 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).

### **Uso concomitante di rabeprazolo con metotrexato**

La letteratura suggerisce che l'uso concomitante di IPP con metotrexato (soprattutto ad alte dosi, vedere le informazioni di prescrizione del metotrexato) possono aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e / o del suo metabolita, che possono portare a tossicità da metotrexato. In caso di somministrazioni di metotrexato ad alte dosi, in alcuni pazienti si può considerare la sospensione temporanea del IPP.

### **Influenza sull'assorbimento della vitamina B12**

Rabeprazolo sodico, come tutti i medicinali anti-acidi, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipocloridria o acloridria. Si deve considerare ciò nei pazienti con riserve corporee ridotte o con fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 in terapia a lungo termine o se si osservano rispettivi sintomi clinici.

### **Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)**

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi molto 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 PENZA PHARMA. 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 gli 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 PENZA PHARMA 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 ed altre forme di 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 o ketoconazolo o itraconazolo può determinare una riduzione significativa dei livelli plasmatici di tali antifungini. Alcuni pazienti possono necessitare un monitoraggio per determinare se è necessario un adeguamento posologico quando ketoconazolo o itraconazolo vengano assunti contemporaneamente a RABEPRAZOLO PENZA PHARMA.

In alcuni studi clinici, farmaci antiacidi sono stati somministrati insieme a RABEPRAZOLO PENZA PHARMA 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 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 ha portato ad una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH dipendente. Sebbene non studiati, risultati simili sono attesi con altri inibitori della pompa protonica. Pertanto gli IPP, incluso rabeprazolo, non devono essere co-somministrati con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

#### **Metotrexato**

Casi clinici, studi pubblicati di farmacocinetica sulla popolazione, e le analisi retrospettive suggeriscono che la somministrazione concomitante di IPP e metotrexato (soprattutto ad alte dosi, vedere informazioni di prescrizione del metotrexato) possono aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e / o del suo metabolita idrossimetotrexato. Tuttavia, non sono stati condotti studi di interazione farmacologica formali di metotrexato con IPP.

#### **4.6 Fertilità, 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. RABEPRAZOLO PENZA PHARMA è controindicato in gravidanza.

##### *Allattamento*

Non è noto se il rabeprazolo sodico venga escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi nelle donne in allattamento. Il rabeprazolo sodico viene comunque escreto

nelle secrezioni mammarie di ratto. RABEPRAZOLO PENZA PHARMA 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 PENZA PHARMA possa compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se, comunque, ci fosse una riduzione dello stato di allerta dovuta a sonnolenza, si raccomanda di evitare di guidare veicoli e di usare macchinari complessi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati segnalati durante gli studi clinici controllati sono stati cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, eruzione cutanea e secchezza delle fauci. La maggior parte degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici sono stati di entità lieve o moderata, e di natura transitoria.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati a seguito di studi clinici e dell'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come:

- Comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )
- 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 <sup>1,2</sup>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		Iponatriemia Ipomagnesiemia <sup>4</sup>
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza			
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		

Patologie vascolari					Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Faringite Rinite	Bronchite Sinusite			
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea Dolore addominale Stipsi Flatulenza	Dispepsia Secchezza delle fauci Eruttazioni	Gastrite Stomatite Disturbi del gusto		
Patologie epatobiliari			Epatite Ittero Encefalopatia epatica <sup>3</sup>		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Eritema <sup>2</sup>	Prurito Sudorazione Reazioni bollose <sup>2</sup>	Eritema multiforme -Necrolisi epidermica tossica (TEN) Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto <sup>4</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore non specifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale <sup>4</sup>			
Patologie renali e 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 simil-influenzale	Dolore al torace Brividi Piressia			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici <sup>3</sup>	Aumento di peso		

<sup>1</sup> Include gonfiore facciale, ipotensione e dispnea

<sup>2</sup> Eritema, reazioni bollose e reazioni di ipersensibilità di tipo sistemico si sono generalmente risolti dopo l'interruzione del trattamento.

<sup>3</sup> 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 PENSA PHARMA è somministrato per la prima volta in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).



<sup>4</sup> Vedere “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego” (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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

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 i 160 mg una volta al giorno. Gli effetti sono generalmente minimi, caratteristici del profilo di eventi avversi noti 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 dializzabile. Come in ogni caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e devono essere adottate misure di supporto generale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: apparato digerente e metabolismo, Farmaci per ulcera peptica e malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), inibitori di pompa protonica.

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<sub>2</sub> per l'istamina, ma sopprimono la secrezione acida dello stomaco per inibizione specifica dell'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi (la pompa acida o protonica). L'effetto è dose-dipendente e porta all'inibizione della secrezione acida, sia questa basale o stimolata, indipendentemente dallo stimolo. 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 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 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 stato stazionario dell'inibizione dopo 3 giorni. Quando le somministrazioni vengono interrotte l'attività secretoria si normalizza entro 2-3 giorni.

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

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 possono essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

L'esame biotico, condotto su campioni prelevati dall'antro e dal fondo dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo sodico o farmaco di confronto 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 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 per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* del tratto gastrointestinale superiore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

RABEPRAZOLO PENZA PHARMA è una formulazione in compresse con rivestimento enterico (gastro-resistente) a base di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché il rabeprazolo sodico è acido-labile. L'assorbimento del rabeprazolo inizia quindi solo dopo che la compressa ha lasciato 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 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 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 (intervallo tra 0,7 e 1,5 ore) ed il valore di clearance corporea totale è stimata essere  $283 \pm 98$  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 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 di rabeprazolo sodico 20 mg marcato con  $^{14}\text{C}$  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 insufficienza renale stabile, allo stadio finale che richiede dialisi di mantenimento (clearance della creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la farmacocinetica 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 malattia 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 compromissione epatica cronica, 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 funzionalità 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 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

Sono stati osservati effetti pre-clinici 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:

Mannitolo (E421)  
Magnesio ossido, leggero (E530)  
Idrossipropilcellulosa  
Povidone (E1201)  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Etilcellulosa (E462)  
Magnesio ossido, leggero (E530)  
Ipromellosa ftalato  
Monogliceridi diacetilati  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido rosso (E172) (*per il 10 mg*)  
Ferro ossido giallo (E172) (*per il 20 mg*)  
Cera carnauba

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse gastroresistenti sono confezionate in blister OPA/Alu/PVC-Alu.

Dimensione delle confezioni: 14 e 28 compresse

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pensa Pharma S.p.A.  
Via Ippolito Rosellini, 12  
20124 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041541018 - "10 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 041541032 - "10 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 041541020 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 041541044 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

03.12.2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

**Documento reso disponibile da AIFA il 31/05/2017**

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*