

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabeprazolo Accord 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di rabeprazolo sodico pari a 18,85 mg di rabeprazolo.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

Compresse gastroresistenti, di colore giallo, rotonde, biconvesse con la scritta "R2" in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rabeprazolo Accord 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* 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.

La maggior parte di pazienti con ulcera duodenale attiva guarisce entro 4 settimane. Tuttavia, alcuni pazienti possono richiedere altre 4 settimane di terapia per la guarigione. La maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica benigna attiva guarisce entro 6 settimane. Tuttavia, alcuni pazienti possono avere bisogno di altre 6 settimane di terapia per la guarigione.

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 dose di mantenimento di 10 mg o 20 mg, una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

Trattamento dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica): 10 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se non si raggiunge 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 attraverso 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. Dosi singole giornaliere possono essere somministrate fino a 100 mg/die. La dose da 120 mg può essere suddivisa 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 di eradicazione. Si raccomanda la seguente combinazione per 7 giorni:**

Rabeprazolo Accord 20 mg 2 volte al giorno + claritromicina 500 mg 2 volte al giorno e amoxicillina 1 g 2 volte al giorno.

*Popolazione pediatrica:*

L'uso di Rabeprazolo Accord nei bambini non è raccomandato a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

*Non tutte le dosi consigliate sono possibili con questo prodotto; tuttavia, sono disponibili altri prodotti con un dosaggio inferiore a 20 mg.*

#### Metodo di somministrazione

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di Rabeprazolo Accord devono essere ingerite al mattino, prima di mangiare; sebbene 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 regime facilita la compliance del paziente.

I pazienti devono essere avvisati che Rabeprazolo Accord compresse gastroresistenti non devono essere masticate o frantumate, ma devono essere deglutite intere con acqua e/o liquido adatto.

#### Insufficienza renale ed epatica

Non sono necessari adeguamenti posologici per i pazienti con disfunzioni epatiche o renali.

Vedere il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" per l'uso di Rabeprazolo Accord nei pazienti con gravi alterazioni epatiche.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Gravidanza
- Allattamento al seno.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La risposta sintomatica alla terapia con rabeprazolo sodico non esclude la presenza di patologie maligne gastriche o esofagee; pertanto la possibilità di patologia maligna deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento con Rabeprazolo Accord.

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 benzimidazoli sostituiti non può essere escluso.

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

### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Rabeprazolo Accord nei bambini non è raccomandato a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Vi sono state delle segnalazioni post-marketing di discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia). 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.

Alterazioni degli enzimi epatici sono state osservate negli studi clinici e sono state riportate anche dopo l'autorizzazione alla 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 lievi e moderate non ha evidenziato significativi problemi di sicurezza correlabili al farmaco differenti da quelli osservati nei pazienti di controllo, analoghi per distribuzione di età e sesso. Tuttavia, poiché non vi sono dati clinici sull'uso di rabeprazolo sodico nel trattamento dei pazienti con gravi disfunzioni epatiche, si consiglia al medico prescrittore di prestare particolare attenzione nel somministrare Rabeprazolo Accord per la prima volta a tali pazienti.

La somministrazione concomitante di atazanavir con rabeprazolo sodico non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati in dosi elevate e per periodi prolungati (> 1 anno), possono aumentare modestamente il rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di fratture del 10-40%. Alcuni di questi aumenti possono essere dovuti ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere assistenza secondo le attuali linee guida cliniche e devono avere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

### *Ipomagnesiemia*

Ipomagnesiemia grave è stata riportata in pazienti trattati con inibitori della pompa protonica come Rabeprazolo sodico per almeno tre mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno. Manifestazioni gravi di ipomagnesiemia come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare possono verificarsi, ma possono iniziare insidiosamente ed essere trascurate. Nella maggior parte dei pazienti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione del PPI. Per i pazienti per cui è previsto un trattamento prolungato o che assumono PPI con digossina o farmaci che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio, diuretici), gli operatori sanitari devono considerare la misurazione dei livelli di magnesio, prima di iniziare il trattamento PPI e periodicamente durante il trattamento.

### Uso concomitante di rabeprazolo con metotressato

---

La letteratura suggerisce che l'uso concomitante di PPI con metotressato (soprattutto ad alte dosi; vedere informazioni sulla prescrizione di metotressato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotressato e/o dei suoi metaboliti, portando a tossicità da metotressato. In caso di somministrazione di metotressato ad alte dosi, in alcuni pazienti può essere presa in considerazione la temporanea sospensione del PPI.

#### Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Rabeprazolo sodico, come tutti i medicinali che bloccano la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere considerato in pazienti con ridotte riserve organiche o con fattori di rischio che riducono l'assorbimento della vitamina B12 sottoposti a terapia a lungo termine o se si osservano i relativi sintomi clinici.

#### Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Rabeprazolo Accord. 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.

#### **4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione**

Il rabeprazolo sodico produce una intensa e prolungata inibizione della secrezione acida gastrica. Può verificarsi un'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 degli antifungini. Pertanto alcuni pazienti necessitano di essere monitorati al fine di determinare se sia necessario un adeguamento posologico quando ketoconazolo o itraconazolo vengono somministrati contemporaneamente a rabeprazolo sodico.

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

La somministrazione concomitante di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) a volontari sani è risultata in una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH dipendente. Sebbene non studiati, si devono prevedere risultati simili anche con altri inibitori della pompa protonica. Pertanto, gli inibitori della pompa protonica, tra cui rabeprazolo, non devono essere somministrati contemporaneamente con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

#### Metotressato

Casi clinici, studi di farmacocinetica di popolazione pubblicati, e analisi retrospettive suggeriscono che la somministrazione concomitante di PPIs e metotressato (soprattutto ad alte dosi; vedere le informazioni presenti sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del metotressato) possono elevare e prolungare i livelli sierici di metotressato e/o del suo metabolita idrossimetotressato. Tuttavia, non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica tra metotressato e PPI.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

---

Non vi sono dati sulla sicurezza del rabeprazolo nella donna in gravidanza. Rabeprazolo Accord 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. Tuttavia, il rabeprazolo sodico viene escreto nelle secrezioni mammarie di ratto. Di conseguenza, Rabeprazolo Accord non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità:

Gli studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità o sul feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, sebbene nel ratto si riscontri un modesto passaggio feto-placentare del farmaco.

**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 Rabeprazolo Accord possa compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Se tuttavia 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 frequentemente 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 lievi o moderati e di natura transitoria.

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

La frequenza è definita come: comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 e 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		Iponatremia, ipomagnesemia <sup>4</sup> .
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, vertigini	Sonnolenza			
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie vascolari					Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e	Tosse Faringite	Bronchite Sinusite			

mediastiniche	Rinite				
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea Dolore addominale Stipsi Flatulenza	Dispepsia Secchezza delle fauci Eruttazioni	Gastrite Stomatite Alterazione del gusto		
Patologie epatobiliari			Epatite Itterizia Encefalopatia epatica <sup>3</sup>		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash 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> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Dolore non specifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Frattura di anca, polso o colonna vertebrale <sup>4</sup>			
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 similinfluenzale	Dolore al torace Brividi Piressia			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici <sup>3</sup>	Aumento di peso		

<sup>1</sup>Include edema del volto, ipotensione e dispnea

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

<sup>3</sup>Rari casi di encefalopatia epatica sono stati riferiti in pazienti con pre-esistente cirrosi. Nel trattamento di pazienti con disfunzioni epatiche gravi, il medico prescrittore deve prestare cautela quando la terapia con Rabeprazolo Accord viene iniziata per la prima volta in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4)

<sup>4</sup>Vedere "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" (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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi l'esperienza con il 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 ampiamente alle proteine e non è quindi eliminabile con la dialisi. Come in ogni caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere adottati provvedimenti di supporto generale.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmaceutica:* inibitori della pompa protonica.

Codice ATC: A02B C04

Meccanismo d'azione:

Il rabeprazolo sodico appartiene alla classe dei composti antisecretori, i benzimidazoli sostituiti, che non mostrano attività anticolinergica o proprietà antagoniste sui recettori  $H_2$  per l'istamina, ma sopprimono la secrezione acida gastrica per inibizione specifica dell'enzima  $H^+/K^+$ -ATPasi (la pompa acida o protonica). L'effetto è dose-dipendente e comporta l'inibizione della secrezione acida, sia basale che stimolata, a prescindere dalla stimolazione. Gli studi sugli animali 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 conseguentemente 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 avviene entro un'ora, mentre il massimo dell'effetto è osservabile entro due-quattro 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 lievemente con la somministrazione giornaliera ripetuta, raggiungendo lo steady-state dell'inibizione dopo 3 giorni. Quando il farmaco viene interrotto, l'attività secretoria ritorna normale dopo 2-3 giorni.

La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a diversi agenti, tra cui gli inibitori della pompa protonica come il rabeprazolo, aumenta la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica, incluso il rabeprazolo sodico, può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

Effetti sulla gastrina sierica

Negli studi clinici, i pazienti sono stati trattati con rabeprazolo sodico 10 o 20 mg una volta al giorno fino a 43 mesi. I livelli di gastrina sierica 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. All'interruzione della terapia, i valori della gastrina sono ritornati 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 evidenziato 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 risultati basali.

#### 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 avuto 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.

Gli studi sui 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, nella somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* del tratto gastrointestinale superiore.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Rabeprazolo Accord è una formulazione in compresse rivestite con film (gastroresistenti) contenenti rabeprazolo sodico. Questa formulazione 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 nell'intervallo di dosi da 10 mg 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 presistemico. Inoltre la biodisponibilità non sembra aumentare con le 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 state osservate 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 (IPP), viene metabolizzato attraverso il sistema citocromo P 450 (CYP450) che metabolizza i farmaci a livello epatico. Negli studi *in vitro* con microsomi epatici umani si è osservato 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* possono non essere sempre predittivi della situazione *in vivo*, questi risultati sono indicativi di una mancanza 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) presenta una lieve attività antisecretoria, ma non è presente nel plasma.

In seguito ad una dose 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 due metaboliti: un prodotto di coniugazione con l'acido mercapturico (M5) ed un acido carbossilico (M6), più due metaboliti non identificati. Il rimanente della dose somministrata viene recuperata nelle feci.

#### Sesso



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

### Disfunzione renale

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, allo stadio terminale, e in dialisi di mantenimento (clearance della creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) è stata osservata una disponibilità del rabeprazolo molto simile a quella riscontrata nei volontari sani. I valori di AUC e di C<sub>max</sub> di questi pazienti sono stati circa il 35% più bassi di quelli corrispondenti nei volontari sani. Il tempo di emivita medio del rabeprazolo è stato 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 disfunzione renale richiedente emodialisi di mantenimento è stata circa due volte superiore a quella dei volontari sani.

### Disfunzione epatica

Dopo somministrazione di una dose singola di 20 mg di rabeprazolo nei pazienti con alterazioni epatiche croniche, da lievi a moderate, si è osservato un raddoppio della AUC e un incremento di 2 o 3 volte del tempo di emivita del rabeprazolo rispetto ai volontari sani. Tuttavia, in seguito ad una dose giornaliera di 20 mg ripetuta per 7 giorni, il valore di AUC è incrementato solo di 1,5 volte ed il valore di C<sub>max</sub> solo di 1,2 volte. L'emivita del rabeprazolo nei pazienti con alterata funzionalità epatica è stato di 12,3 ore e di 2,1 ore nei volontari sani. La risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi è stata clinicamente comparabile.

### Anziani

La velocità di eliminazione del rabeprazolo è leggermente ridotta nell'anziano. In seguito a 7 giorni di somministrazione giornaliera di rabeprazolo sodico 20 mg, i valori di AUC sono quasi raddoppiati, i valori di C<sub>max</sub> sono risultati superiori del 60% circa e il t<sub>1/2</sub> è aumentato del 30% circa rispetto ai giovani volontari sani. Tuttavia, non vi sono evidenze di accumulo di rabeprazolo.

### Polimorfismo del CYP2C19

Dopo la somministrazione di una dose giornaliera di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni, i metabolizzatori lenti del CYP2C19 hanno presentato valori di AUC e di t<sub>1/2</sub> pari a circa 1,9 ed 1,6 volte quelli osservati nei metabolizzatori rapidi, mentre la C<sub>max</sub> è aumentata solo del 40%.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli effetti non-clinici sono stati osservati solo con dosi così elevate rispetto al dosaggio massimo previsto per l'uomo in modo da rendere trascurabili i timori per la sicurezza del prodotto nell'uomo rispetto ai dati negli animali.

Gli studi di mutagenesi hanno offerto dei risultati non univoci. Gli esami condotti sulle linee cellulari di linfoma di topo sono risultati positive, ma la determinazione del micronucleo *in vivo* ed i test di riparazione del DNA *in vivo* ed *in vitro* sono stati negativi. Gli studi sulla carcinogenesi non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Magnesio ossido leggero (E530)

Mannitolo (SD 200) (E421)

Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione

Idrossipropilcellulosa (E463)

Magnesio stearato (E572)

#### *Rivestimento:*

Ipromellosa E5 (E464)

Macrogol 400 (E1521)  
Talco (E553b)

*Rivestimento gastroenterico:*

Copolimero dell'acido metacrilico-etile acrilato, dispersione 30 per cento  
Sodio laurilsolfato  
Polisorbato 80 (E 433)  
Tietril citrato (E1505)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Talco (E553b)

*Inchiostro:*

Gommalacca (E904)  
Glicole propilenico (E1520)  
Ferro ossido nero (E172)  
Idrossido di ammonio (E527)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Le compresse sono confezionate in blister strip OPA-Alluminio-PVC/ alluminio

Confezioni: blister da 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112 and 120 compresse in blister.

È 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**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041882010 - "20 mg compresse gastroresistenti" 1 compressa in blister opa/al/pvc/al  
041882022 - "20 mg compresse gastroresistenti" 5 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882034 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882046 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882059 - "20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882061 - "20 mg compresse gastroresistenti" 25 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882073 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882085 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882097 - "20 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882109 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882111 - "20 mg compresse gastroresistenti" 75 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882123 - "20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882135 - "20 mg compresse gastroresistenti" 112 compresse in blister opa/al/pvc/al  
041882147 - "20 mg compresse gastroresistenti" 120 compresse in blister opa/al/pvc/al

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

26 Agosto 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**