

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabeprazolo Aurobindo Italia 10 mg compresse gastroresistenti
Rabeprazolo Aurobindo Italia 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rabeprazolo Aurobindo Italia 10 mg compresse gastroresistenti contiene 10 mg di rabeprazolo sodico, corrispondenti a 9,42 mg di rabeprazolo.

Rabeprazolo Aurobindo Italia 20 mg compresse gastroresistenti contiene 20 mg di rabeprazolo sodico, corrispondenti a 18,85 mg di rabeprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa gastroresistente.

10 mg: compressa biconvessa, ellittica, rosa, rivestita.

20 mg: compressa biconvessa, ellittica, gialla, rivestita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rabeprazolo Aurobindo Italia compresse è indicato per il trattamento di:

- Ulcera duodenale attiva.
- Ulcera gastrica benigna attiva.
- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica erosiva o ulcerosa (MRGE).
- 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.
- In associazione con regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* in pazienti affetti da ulcera peptica. Vedere paragrafo 4.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/anziani

Ulcera duodenale attiva o ulcera gastrica benigna attiva: la dose orale raccomandata per l'ulcera duodenale attiva e per l'ulcera gastrica benigna attiva è di 20 mg da assumere una volta al giorno al mattino.

La maggior parte dei pazienti affetti da ulcera duodenale attiva guarisce in quattro settimane. Alcuni pazienti possono però necessitare di altre quattro settimane di terapia per ottenere la guarigione. La maggior parte dei pazienti affetti da ulcera gastrica benigna attiva guarisce in sei settimane. Anche in questo caso, alcuni pazienti possono però necessitare di altre sei settimane di terapia per ottenere la guarigione.

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) erosiva o ulcerosa: la dose orale raccomandata per questa patologia è di 20 mg da assumere una volta al giorno per quattro-otto settimane.

Gestione a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (mantenimento): per la gestione a lungo termine, è possibile usare una dose di mantenimento di Rabeprazolo Aurobindo Italia di 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 dopo quattro settimane non dovesse essere raggiunto il controllo sintomatologico, il paziente deve essere sottoposto a ulteriori indagini mediche. Una volta risolti i sintomi, il successivo controllo della sintomatologia può essere ottenuto con un regime al bisogno con l'assunzione di 10 mg una volta al giorno, quando necessario.

Sindrome di Zollinger-Ellison: la dose iniziale raccomandata nell'adulto è 60 mg una volta al giorno. La dose può essere titolata fino a 120 mg/giorno in base alle esigenze dei singoli pazienti. È possibile somministrare singole dosi giornaliere fino a 100 mg/giorno. La dose da 120 mg può richiedere la suddivisione in dosi da 60 mg due volte al giorno. Il trattamento deve continuare finché clinicamente indicato.

Eradicazione di H. pylori: i pazienti con infezione da *H. pylori* devono essere trattati con la terapia di eradicazione. Si raccomanda la seguente associazione da somministrare per 7 giorni.

Rabeprazolo Aurobindo Italia 20 mg due volte al giorno + claritromicina 500 mg due volte al giorno e amoxicillina 1 g due volte al giorno.

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di Rabeprazolo Aurobindo Italia devono essere assunte al mattino prima di mangiare; sebbene né l'ora del giorno né l'assunzione di alimenti abbiano mostrato di avere effetto sull'attività del rabeprazolo sodico, questo regime faciliterà la compliance al trattamento.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica.

Non è necessaria la correzione del dosaggio per i pazienti con compromissione della funzione renale o epatica. Vedere paragrafo 4.4 per l'uso di Rabeprazolo Aurobindo Italia nel trattamento di pazienti con grave compromissione della funzione epatica.

Bambini

Rabeprazolo Aurobindo Italia non è raccomandato nei bambini, poiché manca esperienza sull'uso del prodotto in questo gruppo di pazienti.

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere informati che le compresse di Rabeprazolo Aurobindo Italia non devono essere rotte o masticate, ma ingerite intere.

4.3 Controindicazioni

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

Rabeprazolo Aurobindo Italia è controindicato nelle donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La risposta sintomatica alla terapia con il rabeprazolo sodico non preclude la presenza di malignità gastrica o esofagea, pertanto occorre escludere tale possibilità prima di iniziare il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo Italia.

I pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine (in particolare se trattati per oltre un anno) devono essere monitorati con regolarità.

Non è possibile escludere il rischio di reazioni da ipersensibilità crociata con altri inibitori della pompa protonica (PPI) o sostituti benzimidazolici.

I pazienti devono essere informati che le compresse di Rabeprazolo Aurobindo Italia non devono essere rotte o masticate, ma ingerite intere.

Rabeprazolo Aurobindo Italia non è raccomandato nei bambini, 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 individuare un'eziologia alternativa, gli eventi non hanno presentato complicazioni e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

In alcuni studi clinici e anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati segnalati valori anormali degli enzimi epatici. Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile individuare un'eziologia alternativa, gli eventi non hanno presentato complicazioni e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

In uno studio su pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata non si è osservata evidenza di problemi di sicurezza significativi correlati al farmaco rispetto al gruppo di controllo di età e sesso corrispondenti. Tuttavia, poiché non sono disponibili dati clinici sull'uso del rabeprazolo nel trattamento di pazienti con disfunzione epatica grave, il medico deve prestare cautela quando si inizia per la prima volta un trattamento con Rabeprazolo Aurobindo Italia in questi pazienti.

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

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

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

E' stata segnalata grave ipomagnesiemia in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno con inibitori di pompa protonica (PPI) come rabeprazolo. 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 prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

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 (SCLE)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi non frequenti di SCLE. Se dovessero presentarsi delle lesioni, specialmente nelle aree della pelle esposte alla luce del sole, e se accompagnate da atralgia, il paziente deve immediatamente chiedere un aiuto medico e l'operatore sanitario deve considerare l'interruzione di Rabeprazolo Aurobindo Italia. Uno SCLE a seguito di precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di SCLE con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori endocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo Italia 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 determina un'inibizione profonda e duratura della secrezione di acido gastrico. Può verificarsi un'interazione con composti il cui assorbimento dipende dal pH. La somministrazione concomitante del rabeprazolo sodico con il ketoconazolo o l'itraconazolo può determinare una riduzione significativa dei livelli plasmatici degli antimicotici. Pertanto può essere necessario monitorare i singoli pazienti per stabilire l'eventuale necessità di una correzione del dosaggio durante l'assunzione concomitante del ketoconazolo o dell'itraconazolo con il rabeprazolo.

In studi clinici sono stati somministrati antiacidi in concomitanza a rabeprazolo e, in uno studio specifico di interazione farmaco-farmaco, non si è osservata interazione con gli antiacidi liquidi.

La somministrazione concomitante dell'atazanavir 300 mg/ritonavir 10 mg con l'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o l'atazanavir 400 mg con il lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) a volontari sani ha determinato una riduzione sostanziale dell'esposizione all'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir dipende dal pH. Sebbene non siano disponibili dati di studi clinici, si attendono risultati simili con altri inibitori della pompa protonica. Per questo motivo, gli inibitori della pompa protonica, compreso il rabeprazolo, non devono essere somministrati in concomitanza con l'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 e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sulla sicurezza del rabeprazolo nella gravidanza umana. Studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli non hanno rivelato evidenza di compromissione della fertilità o di danno al feto a causa del rabeprazolo sodico, sebbene nei ratti si verifichi un minimo trasferimento fetoplacentare. Rabeprazolo Aurobindo Italia è controindicato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il rabeprazolo sodico sia escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi clinici su donne che allattano al seno, il rabeprazolo sodico tuttavia viene escreto nelle secrezioni mammarie nei ratti. Pertanto Rabeprazolo Aurobindo Italia non deve essere usato durante l'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 Aurobindo Italia causi una compromissione della capacità di guidare o di usare macchinari. Se, tuttavia, lo stato di vigilanza è compromesso a causa della sonnolenza, si raccomanda di evitare di guidare e utilizzare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Dagli studi clinici e dall'esperienza post marketing sono stati segnalati i seguenti eventi avversi.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), 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	Infezione				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosi		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{1,2}		

Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		Iponatriemia, ipomagnesemia ⁴
Disturbi psichiatrici	Insomnia	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 Costipazione Flatulenza Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Dispepsia bocca secca Eruttazione	Gastrite Stomatite Alterazione del gusto		Colite microscopica
Patologie epatobiliari			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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore non specifico Dolore alla schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia, Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale ⁴			
Patologie renali e		Infezione del	Nefrite interstiziale		

urinarie		tratto urinario			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Sindrome simil-influenzale	Dolore al petto Brividi Piressia			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici ³	Aumento di peso		

¹ Comprende gonfiore del viso, ipotensione e dispnea.

² L'eritema, le reazioni bollose e le reazioni da ipersensibilità si sono generalmente risolte dopo la sospensione della terapia.

³ Sono state ricevute rare segnalazioni di encefalopatia epatica in pazienti con cirrosi pre-esistente. Nel trattamento di pazienti affetti da disfunzione epatica grave, il medico deve prestare cautela quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo Italia in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

⁴ Vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi esiste un'esperienza limitata con il sovradosaggio intenzionale o accidentale. L'esposizione massima definita non ha superato i 60 mg due volte al giorno o 160 mg una volta al giorno. Gli effetti sono in genere minimi, rappresentativi del profilo noto degli eventi avversi e reversibili senza ulteriore intervento medico. Non è noto alcun antidoto specifico. Il rabeprazolo sodico si lega ampiamente alle proteine, pertanto non è dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e si devono utilizzare misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Apparato gastrointestinale e metabolismo, farmaci per l'ulcera peptica e la malattia da reflusso gastroesofageo, inibitori della pompa protonica. Codice ATC: A02BC04

Meccanismo di azione

Il rabeprazolo sodico appartiene alla classe di composti anti-secretori, i sostituti benzimidazolici, che non possiedono proprietà anticolinergiche o di antagonista dei recettori H₂ dell'istamina, ma sopprimono la secrezione degli acidi gastrici mediante l'inibizione specifica dell'enzima H⁺/K⁺-ATPasi (la pompa acida o

protonica). L'effetto è dose-correlato e determina l'inibizione della secrezione acida basale e stimolata, indipendentemente dallo stimolo. Gli studi sugli animali indicano che, dopo la somministrazione, il rabeprazolo sodico scompare rapidamente sia dal plasma che dalle mucose gastriche. Essendo una base debole, il rabeprazolo si assorbe rapidamente dopo tutte le dosi e si concentra nell'ambiente acido delle cellule parietali. Il rabeprazolo si converte nella forma attiva sulfenamide attraverso la protonazione e successivamente reagisce con le cisteine disponibili sulla pompa protonica.

Sicurezza ed efficacia clinica

Attività anti-secretoria: dopo la somministrazione orale di una dose di 20 mg del rabeprazolo sodico, l'insorgenza dell'effetto anti-secretorio avviene entro un'ora, con l'effetto massimo entro due-quattro ore. L'inibizione della secrezione acida basale e stimolata dagli alimenti 23 ore dopo la prima dose di rabeprazolo sodico è rispettivamente del 69 % e dell'82 % e l'inibizione dura 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 si raggiunge dopo tre giorni. Dopo la sospensione del farmaco, l'attività secretoria si normalizza nell'arco di 2-3 giorni.

La riduzione dell'attività gastrica ottenuta con qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica come il rabeprazolo, aumenta la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può determinare un aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, ad esempio da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

Effetti sulla gastrina sierica: in studi clinici, i pazienti sono stati trattati una volta al giorno con 10 o 20 mg di rabeprazolo sodico per un massimo di 43 mesi. I livelli di gastrina sierica aumentavano nelle prime 2-8 settimane, a riflettere gli effetti inibitori sulla secrezione acida, e rimanevano stabili per l'intera durata del trattamento. I valori di gastrina tornavano in genere ai livelli pre-trattamento entro 1-2 settimane dopo la sospensione della terapia.

Campioni biotici gastrici umani prelevati dall'antro e dal fondo di oltre 500 pazienti trattati con il rabeprazolo o con un trattamento di confronto per un massimo di 8 settimane non hanno evidenziato variazioni dell'istologia delle cellule ECL, del grado di gastrite, dell'incidenza di gastrite atrofica, della metaplasia intestinale o della distribuzione dell'infezione da *H. pylori*. In oltre 250 pazienti sottoposti monitorati per 36 mesi di terapia continuata, non si sono osservate variazioni significative dei parametri presenti al basale.

Altri effetti: ad oggi non sono stati osservati effetti sistemici del rabeprazolo sodico a carico del SNC e dei sistemi cardiovascolare e respiratorio. Il rabeprazolo sodico, somministrato in dosi orali da 20 mg per 2 settimane, non ha determinato alcun effetto sulla funzione tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati o sui livelli circolanti di ormone paratiroideo, di cortisolo, di estrogeno, di testosterone, di prolattina, di colecistochinina, di secretina, di glucagone, di ormone follicolo-stimolante (FSH), di ormone luteinizzante (LH), di renina, di aldosterone o di ormone somatotropo.

Studi condotti in volontari sani hanno mostrato che il rabeprazolo sodico non induce interazioni clinicamente significative con l'amoxicillina. Il rabeprazolo non ha effetti negativi sulle concentrazioni plasmatiche dell'amoxicillina o della claritromicina quando somministrati in concomitanza allo scopo di eradicare l'infezione da *H. pylori* nel 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 gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rabeprazolo Aurobindo Italia è una formulazione in compressa a rivestimento gastroresistente di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché il rabeprazolo è acido-labile.

L'assorbimento del rabeprazolo inizia pertanto solo dopo che la compressa lascia lo stomaco. L'assorbimento è rapido, con picchi di concentrazione plasmatica che si manifestano circa 3,5 ore dopo la somministrazione della dose da 20 mg. I picchi di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'AUC del rabeprazolo sono lineari in tutto l'intervallo di dose da 10 mg a 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale da 20 mg (rispetto alla somministrazione per via endovenosa) è circa del 52% in virtù, in gran parte, del metabolismo presistemico. Inoltre, la biodisponibilità non sembra aumentare con la somministrazione ripetuta. Nei soggetti sani, l'emivita plasmatica è di circa un'ora (intervallo da 0,7 a 1,5 ore) e si stima che la clearance corporea totale sia 283 ± 98 ml/min. Non si sono verificate interazioni clinicamente rilevanti con gli alimenti. Né gli alimenti né l'ora del giorno della somministrazione del trattamento influiscono sull'assorbimento del rabeprazolo sodico.

Distribuzione

Il rabeprazolo è per circa il 97% legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il rabeprazolo sodico, come altri composti appartenenti alla classe degli inibitori della pompa protonica (PPI), viene metabolizzato attraverso il sistema di metabolizzazione epatica dei farmaci citocromo P450 (CYP450). Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il rabeprazolo sodico viene metabolizzato dagli isoenzimi del CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, a concentrazioni plasmatiche attese nell'uomo, il rabeprazolo non induce né inibisce il CYP3A4 e, sebbene gli studi *in vitro* possano non essere sempre predittivi dello stato *in vivo*, questi risultati indicano che non si prevedono interazioni tra il rabeprazolo e la ciclosporina. Nell'uomo, il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i principali metaboliti plasmatici e il solfene (M2), il desmetil-tioetere (M4) e il coniugato con l'acido mercapturico (M5) sono metaboliti minori, osservati a concentrazioni inferiori. Solo il metabolita desmetile (M3) possiede una piccola quantità di attività anti-secretoria, ma non è presente nel plasma.

Dopo una singola dose orale di 20 mg del rabeprazolo sodico marcato con ^{14}C , non è stato escreto farmaco immodificato nelle urine. Circa il 90% della dose è stato eliminato nelle urine, principalmente sotto forma dei due metaboliti: il coniugato con l'acido mercapturico (M5) e l'acido carbossilico (M6), più due metaboliti sconosciuti. Il resto della dose è stato riscontrato nelle feci.

Sesso

Non si sono osservate differenze significative tra i sessi, nei parametri farmacocinetici, corretti per massa corporea e altezza, successivi a una singola dose di 20 mg del rabeprazolo.

Disfunzione renale

In pazienti con insufficienza renale stabile allo stadio terminale, che necessitavano di emodialisi di mantenimento (clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²), la disposizione del rabeprazolo era molto simile a quello nei volontari sani. L'AUC e la C_{max} in questi pazienti era inferiore di circa il 35% rispetto ai parametri corrispondenti osservati nei volontari sani. L'emivita media del rabeprazolo era 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 in pazienti con patologia renale che necessitavano di emodialisi di mantenimento era approssimativamente doppia rispetto a quella nei volontari sani.

Disfunzione epatica

Dopo una singola dose di 20 mg del rabeprazolo somministrata a pazienti con compromissione epatica cronica da lieve a moderata, l'AUC raddoppiava e si osservava un aumento di 2-3 volte dell'emivita del rabeprazolo rispetto ai volontari sani. Tuttavia, dopo una dose di 20 mg al giorno per 7 giorni, l'AUC era aumentata solo di

1,5 volte e la C_{max} solo di 1,2 volte. L'emivita del rabeprazolo in pazienti con compromissione epatica era di 12,3 ore rispetto a 2,1 ore nei volontari sani. La risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi era clinicamente comparabile.

Anziani

L'eliminazione del rabeprazolo era piuttosto ridotta negli anziani. Dopo 7 giorni di somministrazione giornaliera di 20 mg di rabeprazolo sodico, l'AUC era all'incirca raddoppiata, la C_{max} era aumentata del 60% e l'emivita ($t_{1/2}$) era aumentata di circa il 30% rispetto ai volontari sani giovani. Tuttavia, non si è osservata evidenza di accumulo del rabeprazolo.

Polimorfismo CYP2C19

Dopo una dose giornaliera di 20 mg del rabeprazolo per 7 giorni, i metabolizzatori lenti del CYP2C19 presentavano AUC e $t_{1/2}$ pari rispettivamente a circa 1,9 e 1,6 volte i parametri corrispondenti in metabolizzatori estesi, mentre la C_{max} aumentava solo del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Si sono osservati effetti non clinici solo a esposizioni sufficientemente superiori all'esposizione massima nell'uomo, pertanto le preoccupazioni per la sicurezza dell'uomo sono trascurabili rispetto ai dati sugli animali.

Gli studi sulla mutagenicità hanno prodotto risultati non univoci. I test nelle linee cellulari di linfoma di topo erano positivi, ma il test del micronucleo *in vivo* e i test della riparazione del DNA *in vivo* e *in vitro* erano negativi. Gli studi sulla cancerogenicità non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Rivestimento:

Etilcellulosa
Magnesio ossido leggero

Rivestimento gastrointestinale:

Copolimero dell'acido metacrilico-etilacrilato
Talco
Polisorbato 80
Sodio laurilsolfato
Propilenglicole
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172) (solo per compresse da 10 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Al-OPA-PVC/Al).

Confezione: 14 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

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

AIC n. 041161011 – 10 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister AL_OPA_PVC/AL

AIC n. 041161023 – 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister AL_OPA_PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/11/2012

Data del rinnovo: 16/02/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO