

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabeprazolo Aurobindo 10 mg compresse gastroresistenti

Rabeprazolo Aurobindo 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg:

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

20 mg:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

10 mg:

Comprese rotonde (diametro 5,72 mm), bianche, biconvesse, con rivestimento enterico.

20 mg:

Comprese rotonde (diametro 7,17 mm), gialle, biconvesse, con rivestimento enterico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Rabeprazolo Aurobindo sono indicate per il trattamento di:

- ulcera duodenale attiva
- ulcera gastrica benigna attiva
- malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) erosiva o ulcerativa sintomatica
- trattamento a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (mantenimento della MRGE)
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica)
- sindrome di Zollinger-Ellison
- in combinazione con appropriati regimi terapeutici antibatterici per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in pazienti affetti da ulcera peptica. Vedere paragrafo 4.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/anziani:

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

La maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale attiva guarisce entro quattro settimane. Tuttavia, in alcuni pazienti possono essere necessarie altre quattro settimane di trattamento per ottenere la guarigione. La maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica benigna attiva guarisce entro sei settimane. Anche in questo caso, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere necessarie altre sei settimane di trattamento per ottenere la guarigione.

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

Trattamento a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (mantenimento della MRGE): per il trattamento a lungo termine può essere utilizzata una dose di mantenimento di Rabeprazolo Aurobindo da 20 mg o 10 mg una volta al giorno, in base alla risposta del paziente.

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica): nei pazienti senza esofagite, 10 mg una volta al giorno. Se i sintomi non sono sotto controllo entro quattro settimane, il paziente deve essere sottoposto a ulteriori analisi. Una volta regrediti, i sintomi che appaiono in seguito possono essere tenuti sotto controllo con un regime al bisogno di 10 mg una volta al giorno, secondo necessità.

Sindrome di Zollinger-Ellison: la dose iniziale raccomandata per gli adulti è di 60 mg una volta al giorno. La dose può essere gradualmente aumentata fino a 120 mg/die in base al fabbisogno individuale del paziente. Possono essere somministrate singole dosi giornaliere fino a 100 mg/die. Può essere necessario suddividere la dose da 120 mg in dosi da 60 mg due volte al giorno. Il trattamento deve proseguire fintanto che sia indicato dal punto di vista clinico.

Eradicazione di H. pylori: i pazienti con infezione da *H. pylori* devono essere trattati con una terapia di eradicazione. Viene raccomandata la seguente combinazione da somministrare per 7 giorni.

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

Nelle indicazioni che prevedono la somministrazione una volta al giorno, le compresse di Rabeprazolo Aurobindo devono essere assunte al mattino, prima di colazione; benché né l'orario, né l'assunzione di cibo abbiano mostrato avere un effetto sull'attività di rabeprazolo sodico, questo regime facilita l'aderenza alla terapia.

I pazienti devono essere istruiti a non masticare o frantumare le compresse di Rabeprazolo Aurobindo e a deglutirle intere.

Compromissione renale ed epatica: non sono necessari adattamenti posologici nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" per l'uso di Rabeprazolo Aurobindo nel trattamento dei pazienti con grave compromissione epatica.

Bambini:

L'uso di Rabeprazolo Aurobindo non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di esperienza nell'uso in questo gruppo di pazienti.

4.3 Controindicazioni

Rabeprazolo Aurobindo è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al rabeprazolo sodico, ai derivati benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione, elencati al paragrafo 6.1.

Rabeprazolo Aurobindo è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La risposta sintomatica alla terapia con rabeprazolo sodico non preclude la presenza di una patologia maligna gastrica o esofagea, che deve quindi essere esclusa prima di iniziare il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo.

I pazienti trattati a lungo termine (in particolare quelli trattati per oltre un anno) devono essere tenuti sotto sorveglianza regolare.

Un rischio di reazioni di ipersensibilità crociata con altri inibitori della pompa protonica o benzimidazoli sostituiti non può essere escluso.

I pazienti devono essere avvisati che le compresse di Rabeprazolo Aurobindo non devono essere masticate o frantumate, ma devono essere inghiottite intere.

L'uso di Rabeprazolo Aurobindo non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di esperienza in questo gruppo di pazienti.

Nell'esperienza post-marketing sono state segnalate discrasie ematiche (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi, in assenza di un'identificabile eziologia alternativa, gli eventi non hanno presentato complicanze e si sono risolti dopo l'interruzione del rabeprazolo.

Negli studi clinici sono state osservate anomalie degli enzimi epatici, che sono state segnalate anche dopo l'immissione in commercio. Nella maggior parte dei casi, in assenza di un'identificabile eziologia alternativa, gli eventi non hanno presentato complicanze e si sono risolti dopo l'interruzione del rabeprazolo.

In uno studio condotto su pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata, in confronto con controlli sani di età e sesso corrispondenti, non sono stati osservati problemi significativi di sicurezza correlati al farmaco. Tuttavia, a causa della mancanza di dati clinici sull'uso di Rabeprazolo Aurobindo nel trattamento di pazienti con grave disfunzione epatica, il medico che lo prescrive deve procedere con cautela quando inizia per la prima volta il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo in questi pazienti.

La somministrazione concomitante di atazanavir con Rabeprazolo Aurobindo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con inibitori della pompa protonica, incluso Rabeprazolo Aurobindo, potrebbe 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 dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Ipomagnesiemia

In pazienti trattati con gli IPP come il rabeprazolo per almeno tre mesi, e più di frequente in quelli trattati per un anno, è stata segnalata grave ipomagnesiemia. Possono insorgere gravi manifestazioni di ipomagnesiemia quali affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiro e aritmia ventricolare, ma possono iniziare in maniera ingannevole e sfuggire ai controlli. In gran parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesiemia è migliorata dopo l'integrazione di magnesio e la sospensione dell'IPP.

Nei pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato o che assumono IPP con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad es. diuretici), i professionisti sanitari devono prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con l'IPP e periodicamente durante il trattamento.

Uso concomitante di rabeprazolo con metotrexato

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

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

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

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

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 ad artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di inorgenza di LECS con altri inibitori della pompa.

Interferenza con test di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per i tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Rabeprazolo Aurobindo 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

Rabeprazolo sodico produce un'inibizione profonda e prolungata della secrezione acida gastrica. Può verificarsi interazione con sostanze il cui assorbimento è dipendente dal pH. La somministrazione congiunta di rabeprazolo sodico e ketoconazolo o itraconazolo può risultare in una riduzione significativa dei livelli plasmatici di antifungini. È quindi possibile che singoli pazienti debbano essere sottoposti a monitoraggio, per poter stabilire se sia necessario un adattamento posologico in caso di somministrazione congiunta di ketoconazolo o itraconazolo con Rabeprazolo Aurobindo.

In studi clinici sono stati utilizzati antiacidi congiuntamente alla somministrazione di Rabeprazolo Aurobindo e, in uno studio di interazione farmacologica specifico, non sono state osservate interazioni con gli antiacidi liquidi.

La somministrazione congiunta di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno), o di atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) a volontari sani ha ridotto in misura sostanziale l'esposizione all'atazanavir. L'assorbimento dell'atazanavir è dipendente dal pH. Benché non siano stati studiati, ci si attendono risultati analoghi con altri inibitori

della pompa protonica. Per questo, i PPI, incluso rabeprazolo, non devono essere somministrati congiuntamente all'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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non esistono dati relativi alla sicurezza di rabeprazolo in donne in gravidanza. Gli studi di riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno mostrato segni di compromissione della fertilità o di effetti dannosi sul feto dovuti a rabeprazolo sodico, sebbene nei ratti esista una bassa trasmissione fetoplacentare. Rabeprazolo Aurobindo è controindicato durante la gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se rabeprazolo sodico venga escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi in donne durante l'allattamento. Rabeprazolo sodico è però escreto nelle secrezioni mammarie del ratto. Pertanto Rabeprazolo Aurobindo non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche e del profilo di eventi avversi, è improbabile che Rabeprazolo Aurobindo comprometta la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, se la sonnolenza compromette la vigilanza, si raccomanda di evitare di guidare veicoli e usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente negli studi clinici controllati condotti con rabeprazolo sono state cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, eruzione cutanea e bocca secca. La maggior parte degli eventi avversi osservati negli studi clinici è stata di entità lieve o moderata e di natura transitoria.

I seguenti eventi avversi sono stati osservati negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite come segue: 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 ed infestazioni	Infezione				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosi		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{1,2}		

Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		Iponatriemia Ipomagnesiemia ⁴
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Sonnolenza			
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista		
Patologie vascolari					Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Faringite Rinite	Bronchite Sinusite			
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea Dolore addominale Stipsi Flatulenza Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Dispepsia Bocca secca Eruttazione	Gastrite Stomatite Disturbi del gusto		Colite microscopica
Patologie epatobiliari			Epatite Ittero Encefalopatia epatica ³		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Eritema ²	Prurito Sudorazione Reazioni bollose ²	Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica (NET), sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto ⁴
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore non specifico Mal di schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Fratture all'anca, al polso e alla colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			

Patologie renali e urinarie		Infezione delle vie urinarie	Nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Malattia simil-influenzale	Dolore toracico Brividi Piressia			
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici ³	Aumento ponderale		

¹ Comprende gonfiore del volto, ipotensione e dispnea.

² L'eritema, le reazioni bollose e le reazioni di ipersensibilità si sono generalmente risolte dopo l'interruzione della terapia.

³ Sono stati segnalati casi rari di encefalopatia epatica in pazienti con cirrosi concomitante. Nel trattamento di pazienti con grave disfunzione epatica, il medico che lo prescrive deve procedere con cautela quando inizia per la prima volta il trattamento con Rabeprazolo in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

⁴ Vedere Avvertenze speciali e precauzioni di 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

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con un sovradosaggio deliberato o accidentale è attualmente limitata. L'esposizione massima accertata non ha superato i 60 mg due volte al giorno o 160 mg una volta al giorno. Gli effetti sono in genere minimi, tipici del profilo noto di eventi avversi e reversibili senza ulteriori misure mediche. Non è noto alcun antidoto specifico. Rabeprazolo sodico è ampiamente legato alle proteine e quindi non è dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere adottate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Apparato gastrointestinale e metabolismo, farmaci per l'ulcera peptica e per la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02B C04.

Meccanismo d'azione: Rabeprazolo sodico appartiene alla classe di sostanze antisecretorie, i benzimidazoli sostituiti, che non presentano proprietà anticolinergiche o antagoniste H₂ dell'istamina, ma che sopprimono la secrezione acida gastrica tramite inibizione specifica dell'enzima H⁺/K⁺-ATPasi (la pompa acida o protonica). L'effetto è correlato alla dose e porta all'inibizione della secrezione acida sia basale, sia indotta, indipendentemente dallo stimolo. Gli studi sugli animali indicano che, dopo la somministrazione, rabeprazolo sodico scompare rapidamente sia dal plasma, sia dalla mucosa gastrica.

Come base debole, rabeprazolo viene rapidamente assorbito dopo ogni somministrazione e si concentra nell'ambiente acido delle cellule parietali. Rabeprazolo viene convertito nella forma attiva sulfenamidica tramite protonazione e successivamente reagisce con le cisteine disponibili della pompa protonica.

Attività antisecretoria: Dopo la somministrazione orale di una dose di 20 mg di rabeprazolo sodico, l'effetto antisecretorio inizia entro un'ora e l'effetto massimo si verifica entro due-quattro ore. L'inibizione della secrezione acida basale è indotta da cibo 23 ore dopo la prima dose di rabeprazolo sodico è, rispettivamente, del 69% e 82% e dura fino a 48 ore. L'effetto inibitorio di rabeprazolo sodico sulla secrezione acida aumenta leggermente con dosaggi giornalieri ripetuti e raggiunge lo stato stazionario di inibizione dopo tre giorni. Al termine dell'assunzione del farmaco, l'attività secretoria si normalizza in 2-3 giorni.

Una riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica come rabeprazolo, aumenta la carica batterica normalmente presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali 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 sierici di gastrina sono aumentati nelle prime 2-8 settimane, segno dell'effetto inibitorio sulla secrezione acida, e sono rimasti stabili durante il trattamento. I valori di gastrina sono ritornati ai livelli precedenti il trattamento, in genere entro 1-2 settimane dall'interruzione della terapia.

In campioni biotici gastrici umani, prelevati dall'antro e dal fondo gastrico di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo o con un trattamento di confronto per un massimo di 8 settimane, non sono stati osservati cambiamenti nell'istologia delle cellule ECL, nel grado di gastrite, nell'incidenza di atrofia gastrica, della metaplasia intestinale o della distribuzione dell'infezione da *H. pylori*. In più di 250 pazienti seguiti per 36 mesi di terapia continua non sono stati osservati cambiamenti significativi dei referti presenti al basale.

Altri effetti: ad oggi non sono stati riscontrati effetti sistemici di rabeprazolo sodico su SNC, sistema cardiovascolare e sistema respiratorio. Rabeprazolo sodico, somministrato a dosi orali di 20 mg per 2 settimane, non ha avuto effetti sulla funzione tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati o sui livelli circolanti di ormone paratiroideo, cortisolo, estrogeno, testosterone, prolattina, colecistochinina, secretina, glucagone, ormone follicolo stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), renina, aldosterone o ormone somatotropo.

Gli studi condotti su soggetti sani hanno dimostrato che rabeprazolo sodico non interagisce in misura clinicamente significativa con amoxicillina. Rabeprazolo non si ripercuote negativamente sulle concentrazioni plasmatiche di amoxicillina o claritromicina in caso di somministrazione congiunta per l'eradicazione dell'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 è una formulazione in compresse con rivestimento enterico (gastroresistente) di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché rabeprazolo è acidolabile. L'assorbimento di rabeprazolo inizia quindi solo quando la compressa lascia lo stomaco. L'assorbimento è rapido e il picco dei livelli plasmatici di rabeprazolo si osserva circa 3,5 ore dopo una dose di 20 mg. Il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di rabeprazolo e l'AUC sono lineari nell'intervallo di dose compreso tra 10 mg e 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale di 20 mg (in confronto con la somministrazione endovenosa) è del 52% circa e dovuta in gran parte al metabolismo pre-sistemico. Inoltre, la biodisponibilità non sembra aumentare con la somministrazione ripetuta. Nei soggetti sani, l'emivita plasmatica è di circa un'ora (compresa tra 0,7 e 1,5 ore) e la clearance totale corporea stimata è di 283 ± 98 ml/min. Non vi sono state interazioni clinicamente significative con il cibo. Né il cibo, né l'ora di somministrazione del trattamento compromettono l'assorbimento di rabeprazolo sodico.

Distribuzione: Rabeprazolo è legato alle proteine plasmatiche umane per il 97% circa.

Metabolismo ed escrezione: Rabeprazolo sodico, come altri membri della classe degli inibitori della pompa protonica (IPP), è metabolizzato dal sistema epatico di metabolizzazione dei farmaci del citocromo P450 (CYP450). Gli studi condotti *in vitro* con microsomi epatici umani indicano che rabeprazolo sodico è metabolizzato da isoenzimi del CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, alle concentrazioni plasmatiche previste nell'uomo, rabeprazolo non induce né inibisce il CYP3A4; e, benché gli studi *in vitro* non siano sempre predittivi della situazione *in vivo*, questi dati indicano che non ci si attendono interazioni tra rabeprazolo e ciclosporina. Nell'uomo, il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i metaboliti plasmatici principali, mentre i metaboliti minori sulfone (M2), desmetil tioetere (M4) e il coniugato con l'acido mercapturico (M5) si osservano a livelli inferiori. Solo il metabolita desmetil (M3) possiede una lieve attività antiscietorica, ma non è presente nel plasma.

Dopo una singola dose orale di 20 mg di rabeprazolo sodico marcato con ^{14}C , la sostanza immodificata non è stata escreta nelle urine. Circa il 90% della dose è stato eliminato nelle urine soprattutto in forma di due metaboliti: un coniugato con acido mercapturico (M5) e un acido carbossilico (M6), oltre a due metaboliti sconosciuti. La parte rimanente della dose è stata recuperata nelle feci.

Sesso: Se aggiustati per massa corporea e altezza, non sono state riscontrate differenze significative dei parametri farmacocinetici tra i sessi dopo una singola dose di 20 mg di rabeprazolo.

Disfunzione renale: Nei pazienti con insufficienza renale stabile in stadio terminale, che necessitano di emodialisi di mantenimento (clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73m²), la farmacocinetica di rabeprazolo è stata molto simile a quanto osservato nei volontari sani. L'AUC e la C_{max} in questi pazienti sono state più basse del 35% in confronto ai corrispondenti parametri riscontrati nei volontari sani. L'emivita media di rabeprazolo è stata di 0,82 ore nei volontari sani, 0,95 ore nei pazienti durante l'emodialisi e 3,6 ore dopo la dialisi. La clearance del farmaco nei pazienti con patologia renale e necessità di emodialisi di mantenimento è stata approssimativamente doppia in confronto ai volontari sani.

Disfunzione epatica: Dopo una singola dose di 20 mg di rabeprazolo a pazienti con compromissione epatica cronica da lieve a moderata, l'AUC è raddoppiata e l'emivita di rabeprazolo è aumentata di 2-3 volte in confronto ai volontari sani. Tuttavia, dopo una dose giornaliera di 20 mg per 7 giorni, l'AUC è aumentata solo di 1,5 volte e la C_{max} solo di 1,2 volte. L'emivita di rabeprazolo nei pazienti con compromissione epatica è stata di 12,3 ore, in confronto con 2,1 ore nei volontari sani. La risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi è stata clinicamente paragonabile.

Anziani: L'eliminazione di rabeprazolo è stata leggermente ridotta negli anziani. Dopo 7 giorni di somministrazioni giornaliere di 20 mg di rabeprazolo sodico, l'AUC è approssimativamente raddoppiata, la C_{max} è aumentata del 60% e il t_{1/2} è aumentato del 30% circa in confronto a giovani volontari sani. Tuttavia, non vi è stata evidenza di un accumulo di rabeprazolo.

Polimorfismo del CYP2C19: Dopo dosi giornaliere di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni, nei metabolizzatori lenti CYP2C19, l'AUC e il t_{1/2} sono aumentati di circa 1,9 e 1,6 volte in confronto ai corrispondenti parametri osservati nei metabolizzatori rapidi, mentre la C_{max} è aumentata solo del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti non clinici sono stati osservati soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Gli studi di mutagenesi hanno fornito risultati equivoci. I test in linee cellulari di linfoma murino sono stati positivi, ma il test *in vivo* del micronucleo e i test *in vivo* e *in vitro* di riparazione del DNA sono stati negativi. Gli studi di carcinogenesi non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Magnesio ossido pesante

Idrossipropilcellulosa

Crospovidone

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Magnesio stearato

Rivestimento interno:

Etilcellulosa

Magnesio ossido leggero

Rivestimento enterico:

Ipromellosa ftalato

Monogliceridi diacetilati

Talco

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E 172) – solo 20 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

Periodo di validità in uso per la confezione nel falcone in HDPE: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister in poliammide/alluminio/PVC/foglio d'alluminio da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 e 120 compresse gastroresistenti.

Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene antimanomissione contenente sacchetto(i) di essiccante in gel di silice: 30 e 90 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n.

041223013 - "10 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223025 - "10 mg compresse gastroresistenti" 10 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223037 - "10 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223049 - "10 mg compresse gastroresistenti" 20 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223052 - "10 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223064 - "10 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223076 - "10 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223088 - "10 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223090 - "10 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223102 - "10 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223114 - "10 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223126 - "10 mg compresse gastroresistenti" 120 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223138 - "10 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in flacone hdpe
041223140 - "10 mg compresse gastroresistenti" 90 compresse in flacone hdpe
041223153 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223165 - "20 mg compresse gastroresistenti" 10 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223177 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223189 - "20 mg compresse gastroresistenti" 20 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223191 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223203 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223215 - "20 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223227 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223239 - "20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223241 - "20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223254 - "20 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223266 - "20 mg compresse gastroresistenti" 120 compresse in blister pa/al/pvc/al
041223278 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in flacone hdpe
041223280 - "20 mg compresse gastroresistenti" 90 compresse in flacone hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/10/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco