

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

### **1. Denominazione del medicinale**

Rabeprazolo Zentiva 10 mg compresse gastroresistenti  
Rabeprazolo Zentiva 20 mg compresse gastroresistenti

### **2. Composizione qualitativa e quantitativa**

Ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di rabeprazolo sodico (come anidro o monoidrato) equivalente a 9,42 mg di rabeprazolo.

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di rabeprazolo sodico (come anidro o monoidrato) equivalente a 18,85 mg di rabeprazolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### **3. Forma farmaceutica**

Compressa gastroresistente.

Rabeprazolo Zentiva 10 mg compresse: compressa rivestita con film di colore rosa, rotonda, biconvessa con un diametro di circa 5,5 mm.

Rabeprazolo Zentiva 20 mg compresse: compressa rivestita con film di colore giallo, rotonda, biconvessa con un diametro di circa 7 mm.

### **4. Informazioni cliniche**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Rabeprazolo Zentiva compresse gastroresistenti 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 di grado da moderato a molto grave (MRGE sintomatica),
- Sindrome di Zollinger-Ellison,
- In associazione a un appropriato regime terapeutico antibatterico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in pazienti con ulcera peptica. Vedere paragrafo 4.2

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

Adulti/pazienti anziani:

**Ulcera duodenale attiva e Ulcera gastrica benigna attiva:** la dose orale raccomandata per entrambe, ulcera duodenale attiva e ulcera gastrica benigna attiva, è di 20 mg da prendere una volta al giorno al mattino.

Nella maggioranza dei pazienti con ulcera duodenale attiva la cicatrizzazione avviene entro 4 settimane. Tuttavia alcuni pazienti possono richiedere una terapia addizionale di altre 4 settimane per ottenere la cicatrizzazione. Nella maggioranza dei pazienti con ulcera gastrica benigna attiva la cicatrizzazione avviene entro 6 settimane. Tuttavia, alcuni pazienti possono richiedere un trattamento addizionale di 6 settimane di terapia per ottenere la cicatrizzazione.

**Malattia da reflusso gastroesofageo di tipo erosivo o ulcerativo (MRGE):** la dose orale raccomandata per questa condizione è di 20 mg da prendere una volta al giorno per quattro o otto settimane.

**Terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE).** Per la terapia a lungo termine, la dose di mantenimento di rabeprazolo sodico è di 20 mg o 10 mg una volta al giorno a seconda della risposta del paziente.

**Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo di grado da moderato a molto grave (MRGE sintomatica):** 10 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se non si ottiene il controllo dei sintomi entro 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto adottando un regime di assunzione di 10 mg una volta al giorno al bisogno.

**Sindrome di Zollinger-Ellison:** Negli adulti, la dose orale iniziale raccomandata è di 60 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a raggiungere 120 mg/giorno in base al bisogno del singolo paziente. Possono essere somministrate dosi singole giornaliere fino a 100 mg/giorno. 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'*Helicobacter pylori*:** pazienti con infezioni da *Helicobacter pylori* devono essere trattati con la terapia per l'eradicazione. E' raccomandata la seguente associazione per 7 giorni:

Rabeprazolo sodico 20 mg due volte al giorno

+ claritromicina 500 mg due volte al giorno

+ amoxicillina 1 g due volte al giorno.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione epatica e renale*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica.

Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego di Rabeprazolo Zentiva nel trattamento di pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

##### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Rabeprazolo Zentiva non è raccomandato nei bambini, dato che non c'è esperienza dell'uso del medicinale in questo gruppo di pazienti.

#### Modo di somministrazione

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di rabeprazolo sodico 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 medicinale, questo schema facilita la compliance del paziente al trattamento.

I pazienti devono essere avvisati di non masticare o frantumare le compresse gastroresistenti di Rabeprazolo Zentiva ma di inghiottirle intere.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualunque degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Rabeprazolo Zentiva è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento al seno.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La risposta sintomatica alla terapia con Rabeprazolo Zentiva non esclude la presenza di patologie maligne a livello gastrico o esofageo; tale possibilità deve, quindi, essere esclusa prima di iniziare il trattamento con Rabeprazolo Zentiva.

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

Gli inibitori di pompa protonica (PPI), 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 PPI 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.

Il rischio di ipersensibilità crociata con altri PPI o benzoimidazolici sostituiti non può essere escluso.

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

Rabeprazolo Zentiva non è raccomandato per l'uso in bambini, dato che non c'è esperienza nell'uso del medicinale in questo gruppo di pazienti.

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non si è potuta identificare un'eziologia alternativa, gli eventi non hanno avuto complicazioni e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Anormalità degli enzimi epatici sono state osservate durante gli studi clinici e sono state riportate anche dopo l'inizio della commercializzazione. Nella maggior parte dei casi in cui non si è potuta identificare un'eziologia alternativa, gli eventi non hanno avuto complicazioni e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

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

La co-somministrazione di atazanavir con Rabeprazolo Zentiva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con PPI, incluso il rabeprazolo, può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

#### **Ipomagnesiemia**

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica come rabeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia.

Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati.

L'ipomagnesiemia, nella maggiore parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

#### **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 metotrexato 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 dovrebbe 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 Zentiva. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

#### **Interferenza con esami di laboratorio**

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Rabeprazolo Zentiva 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'intensa e duratura inibizione della secrezione acida gastrica.

E' possibile che vi sia interazione con i composti il cui assorbimento è pH dipendente. La co-somministrazione di rabeprazolo sodico con ketoconazolo o itraconazolo può portare ad una significativa diminuzione dei livelli plasmatici dell'antifungineo. Quindi per alcuni pazienti può essere necessario il monitoraggio al fine di determinare se è necessario un aggiustamento del dosaggio quando ketoconazolo o itraconazolo sono assunti in concomitanza con Rabeprazolo Zentiva.

Negli studi clinici, gli antiacidi sono stati usati in concomitanza con la somministrazione di rabeprazolo sodico e, in specifici studi di interazione farmaco-farmaco, non sono state osservate interazioni con antiacidi liquidi.

La co-somministrazione 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 ha avuto come risultato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH dipendente.

Anche se non sono stati studiati, sono attesi risultati simili con altri PPI.

Quindi i PPIs, incluso rabeprazolo, non devono essere co-somministrati 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 ci sono dati sulla sicurezza di rabeprazolo sodico nella gravidanza umana. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti dannosi sulla fertilità o danni ai feti causati da rabeprazolo sodico, sebbene in basse quantità attraversa la barriera feto-placentare nel ratto. Rabeprazolo Zentiva è controindicato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se rabeprazolo sodico sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi su donne che allattano al seno. Rabeprazolo sodico è tuttavia escreto nella secrezione mammaria nel ratto. Quindi Rabeprazolo Zentiva 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 il profilo degli eventi avversi è improbabile che rabeprazolo sodico possa causare alterazioni della capacità di guidare o compromettere la capacità di usare macchinari. Se, tuttavia, la vigilanza è compromessa a causa della sonnolenza, si raccomanda di evitare di guidare o operare macchinari complessi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse da farmaco riportate durante studi clinici controllati sono stati cefalea, diarrea, dolori addominali, astenia, flatulenza, eruzione e bocca secca. La maggior parte degli eventi avversi riscontrati durante gli studi clinici erano da lievi a moderati e di natura transitoria.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati da studi clinici e dall'esperienza post commercializzazione.

Le frequenze sono definite come: comune (>1/100, < 1/10), non comune (>1/1000, < 1/100), raro (> 1/10.000, <1/1000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

FREQUENZA	COMUNE	NON COMUNE	RARO	MOLTO RARO	NON NOTA
<b>CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI</b>					
Infezioni ed infestazioni	infezioni				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosi		

Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità <sup>1,2</sup>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		Iponatriemia Ipomagnesiemia <sup>4</sup>
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri	Sonnolenza			
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie vascolari					Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Faringiti Riniti	Bronchiti Sinusiti			
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea Dolori addominali Costipazione Flatulenza Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Dispnea Bocca secca Eruzione	Gastriti Stomatiti Alterazioni del gusto		Colite microscopica
Patologie epatobiliari			Epatiti Ittero 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 (NET), sindrome di Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto <sup>4</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore non specifico, Dolore alla schiena	Mialgia Crampi muscolari Artralgia frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale			
Patologie renali e urinarie		Infezioni del tratto urinario	Nefriti interstiziali		
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 <sup>3</sup>	Aumento di peso		

<sup>1</sup> Inclusi gonfiore del viso, ipotensione e dispnea

<sup>2</sup> Eritema, reazioni bollose e reazioni di ipersensibilità risolte di solito dopo la sospensione della terapia

<sup>3</sup> Rari casi di encefalopatia epatica sono stati segnalati in pazienti con cirrosi in corso. Nel trattamento di pazienti con grave disfunzione epatica il medico è avvisato di prestare cautela quando il trattamento con rabepirazolo sodico viene iniziato per la prima volta in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

<sup>4</sup> 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

I dati sull'esperienza di sovradosaggio intenzionale o accidentale sono limitati. La massima esposizione stabilita non è stata superiore a 60 mg due volte al giorno, o 160 mg una volta al giorno. Gli effetti sono solitamente minimi e rispecchiano il profilo degli eventi avversi noti, reversibili senza necessità di alcun intervento medico ulteriore. Non si conosce uno specifico antidoto. Rabeprazolo sodico si lega ampiamente alle proteine e quindi non è dializzabile. Come in qualunque caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere intraprese misure di supporto.

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: apparato gastrointestinale e metabolismo, farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), inibitori di pompa protonica.

Codice ATC: A02B C 04

#### Meccanismo d'azione:

Rabeprazolo sodico appartiene alla classe dei composti antisecretori, derivati benzoimidazolici che non presentano proprietà anticolinergiche o antagoniste dei recettori  $H_2$  istaminergici, ma sopprimono la secrezione acida per inibizione dell'enzima  $H^+/K^+$  - ATPasi (pompa protonica o acida). L'effetto è dose correlato e conduce all'inibizione della secrezione acida sia basale che stimolata indipendentemente dagli stimoli. Studi sugli animali indicano che dopo somministrazione rabeprazolo sodico scompare rapidamente dal plasma e dalla mucosa gastrica. Essendo una base debole, il rabeprazolo viene rapidamente assorbito a tutti i dosaggi e si concentra nell'ambiente acido delle cellule parietali. Rabeprazolo sodico è trasformato nella forma sulfenamide attiva attraverso la protonazione e reagisce di conseguenza con la cisteina presente sulla pompa protonica.

#### Attività antisecretoria

Dopo somministrazione orale di una dose di 20 mg di rabeprazolo sodico la comparsa dell'effetto antisecretorio si manifesta entro 1 ora, mentre l'effetto massimo è evidente entro 2-4 ore. L'inibizione della secrezione acida, sia basale che stimolata dal cibo, 23 ore dopo la somministrazione della prima dose di rabeprazolo sodico è pari a 69% ed 82%, rispettivamente, e l'inibizione si protrae fino a 48 ore. L'effetto inibitorio del rabeprazolo sodico sulla secrezione acida aumenta leggermente con somministrazioni giornaliere ripetute, raggiungendo lo steady-state dell'inibizione dopo 3 giorni. Quando le somministrazioni vengono interrotte, l'attività secretoria si normalizza entro 2-3 giorni.

La diminuzione dell'acidità gastrica dovuta a varie cause, inclusi PPI come rabeprazolo, aumenta la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con PPI può verosimilmente aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

#### Effetti sulla gastrina serica:

Negli studi clinici i pazienti sono stati trattati con rabeprazolo sodico 10 o 20 mg una volta al giorno sino a una durata di 43 mesi. I livelli di gastrina nel siero sono aumentati durante le prime 2-8 settimane, riflettendo gli effetti inibitori sulla secrezione acida e sono rimasti poi stabili per la durata della terapia. Alla sospensione della terapia i valori della gastrina sono poi tornati ai livelli pre-trattamento, normalmente entro 1-2 settimane.

I campioni biotici umani prelevati dall'antro e dal fundus dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo sodico o farmaco di confronto fino a 8 settimane, non hanno messo in evidenza modifiche nell'istologia delle cellule ECL., nella gravità della gastrite, nell'incidenza della gastrite atrofica, della metaplasia intestinale o della distribuzione dell'infezione da *H. pylori*. In oltre 250 pazienti monitorati per 36 mesi di terapia continua, non sono state osservate variazioni significative nei parametri controllati prima e dopo il trattamento.

#### Altri effetti:

Finora non sono stati rilevati effetti 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 causato alcun effetto sulla funzionalità tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati, sui livelli in circolo di ormone paratiroideo,

cortisolo, estrogeni, testosterone, prolattina, colecistochinina, secretina, glucagone, ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), renina, aldosterone o di ormone somatotropo.

Studi in soggetti sani hanno dimostrato che rabeprazolo sodico non ha interazioni clinicamente significative con amoxicillina. Rabeprazolo non influenza negativamente le concentrazioni plasmatiche di amoxicillina e claritromicina durante la somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* dal 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

Le compresse sono formulate con un rivestimento enterico (gastroresistenti). Questa presentazione è necessaria in quanto il rabeprazolo è acido-labile. Quindi l'assorbimento del rabeprazolo inizia dopo che le compresse hanno lasciato lo stomaco. L'assorbimento è rapido con un picco plasmatico di concentrazione dopo 3,5 ore dopo una dose di 20 mg. Il picco di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di rabeprazolo e l'AUC hanno una cinetica lineare nell'intervallo 10 mg - 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale di 20 mg (confrontata con la somministrazione endovenosa) è di circa 52% dovuto nella gran parte dal metabolismo pre-sistemico. In aggiunta la biodisponibilità non aumenta con somministrazioni ripetute. Nei soggetti sani l'emivita plasmatica è approssimativamente di 1 ora (intervallo 0,7-1,5 ore) e la clearance totale si stima essere di  $283 \pm 98$  ml/min. Non vi è un'interazione clinicamente rilevante con il cibo. Né il cibo, né l'ora della somministrazione del trattamento hanno influenza sull'assorbimento di rabeprazolo sodico.

### Distribuzione

Rabeprazolo si lega alle proteine plasmatiche approssimativamente per il 97%.

### Biotrasformazione

Rabeprazolo sodico, come altri medicinali della classe degli PPI, è metabolizzato attraverso il sistema metabolizzante epatico del citocromo P450 (CYP450). Studi in vitro con microsomi epatici umani indicano che il rabeprazolo sodico è metabolizzato dagli isoenzimi del CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, alle concentrazioni plasmatiche previste nell'uomo, il rabeprazolo non ha effetti inducenti o inibenti sul CYP3A4; sebbene gli studi in vitro possano non essere sempre predittivi della situazione in vivo, queste evidenze indicano che non è attesa un'interazione tra rabeprazolo e ciclosporina.

Nell'uomo il tiotere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i maggiori metaboliti plasmatici. Il sulfone (M2), il desmetiltioetere (M4) e il coniugato con l'acido mercapturico (M5) sono metaboliti minori presenti a bassi livelli. Solo il metabolita desmetil (M3) ha una lieve attività antisecretoria, ma non è presente nel plasma.

### Eliminazione

Dopo una dose orale 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 2 metaboliti, un prodotto di coniugazione con l'acido mercapturico (M5) ed un acido carbossilico (M6), più due metaboliti non identificati.

La parte rimanente della dose somministrata viene recuperata nelle feci.

### Caratteristiche in pazienti/gruppo speciale di soggetti

#### Sesso

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

#### Pazienti con danno renale

E' stato osservato che nei pazienti con stabile insufficienza renale allo stadio finale in dialisi di mantenimento (clearance della creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la disponibilità del rabeprazolo è molto simile a quella che si riscontra nei volontari sani. I valori di AUC e di  $C_{max}$  in questi pazienti erano circa il 35% più bassi di quelli corrispondenti nei volontari sani. Il tempo di emivita medio di rabeprazolo era di 0,82 ore nel volontario sano, 0,95 ore nei pazienti durante l'emodialisi e 3,6 ore dopo la dialisi.

La clearance del farmaco nei pazienti con disfunzione renale richiedente emodialisi di mantenimento era circa 2 volte quella dei volontari sani.

#### Pazienti con compromissione epatica

Dopo somministrazione di una dose singola di 20 mg di rabeprazolo, in pazienti con disfunzioni epatiche croniche, di entità da lieve a moderata, si è evidenziato, rispetto a quanto osservato nei volontari sani, un

raddoppiamento della AUC e un incremento di 2 o 3 volte del tempo di emivita del rabeprazolo. Tuttavia, dopo una dose giornaliera di 20 mg ripetuta per 7 giorni, il valore di AUC è aumentato solo di 1,5 volte ed il valore di C<sub>max</sub> solo di 1,2 volte.

Il tempo di emivita del rabeprazolo nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica era di 12,3 ore mentre nei volontari sani era di 2,1 ore.

La risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi era clinicamente comparabile.

#### *Pazienti anziani*

La velocità di eliminazione del rabeprazolo è lievemente ridotta nei pazienti anziani. Dopo 7 giorni di somministrazione quotidiana di rabeprazolo sodico 20 mg i valori di AUC erano quasi raddoppiati, i valori di C<sub>max</sub> erano superiori del 60% circa e il t<sub>1/2</sub> era aumentato del 30% circa rispetto a quanto riscontrato in giovani volontari sani.

Non vi sono tuttavia evidenze di accumulo di rabeprazolo.

**Polimorfismo del CYP2C19:** Dopo somministrazione di una dose giornaliera di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni i metabolizzatori lenti del CYP2C19 presentavano valori di AUC e di t<sub>1/2</sub> pari a circa 1,9 ed 1,6 volte quelli riscontrati per i metabolizzatori rapidi, mentre la C<sub>max</sub> aumentava solo del 40%.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Effetti non-clinici sono stati osservati solo con dosaggi così elevati rispetto alla dose massima prevista per l'uomo da rendere trascurabile, rispetto ai dati nell'animale, i timori per la sicurezza del prodotto nell'uomo.

Gli studi di mutagenesi hanno dato risultati non univoci. I test su linee cellulari di linfoma di topo sono stati positivi ma il test del micronucleo in vivo ed i test di riparazione del DNA in vivo ed in vitro sono stati negativi.

Gli studi di carcinogenesi non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Mannitolo  
Crospovidone (tipo A)  
Ossido di magnesio leggero  
Povidone (K30)  
Sodio edetato  
Calcio stearato

#### Rivestimento:

Etilcellulosa  
Ipromellosa  
Trietil citrato  
Sodio carbonato anidro

#### Rivestimento enterico:

Copolimero dell'acido metacrilico - etilacrilato (Tipo A) (1:1)  
Trietil citrato

#### Rivestimento esterno compresse da 10 mg:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

#### Rivestimento esterno compresse da 20 mg:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.



**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister Al/Al contenenti 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 o 120 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione in particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale Bodio, 37/b  
20158 Milano  
Italia

**8. Numero (i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio****Rabeprazolo Zentiva 10 mg compresse gastroresistenti**

5 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599010  
7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599022  
14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599034  
15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599046  
25 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599059  
28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599061  
30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599073  
50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599085  
56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599097  
75 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599109  
98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599111  
120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599123

**Rabeprazolo Zentiva 20 mg compresse gastroresistenti**

5 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599135  
7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599147  
14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599150  
15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599162  
25 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599174  
28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599186  
30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599198  
50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599200  
56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599212  
75 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599224  
98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599236  
120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041599248

**9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione**

Data di prima autorizzazione: 19/10/2012.

**10. Data di revisione del testo**