

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabeprazolo Sandoz 10 mg compresse gastroresistenti
Rabeprazolo Sandoz 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rabeprazolo Sandoz 10 mg compresse gastroresistenti:
Ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di rabeprazolo sodico

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa gastroresistente contiene 0,71 mg di sodio (0,03 mmol).

Rabeprazolo Sandoz 20 mg compresse gastroresistenti:
Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di rabeprazolo sodico

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa gastroresistente contiene 1,42 mg di sodio (0,06 mmol).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

Rabeprazolo Sandoz 10 mg compresse gastroresistenti:
Comprese gastroresistenti rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film

Rabeprazolo Sandoz 20 mg compresse gastroresistenti:
Comprese gastroresistenti gialle, rotonde, biconvesse, rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rabeprazolo Sandoz è indicato per il trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/anziani

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

Nella maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale attiva la cicatrizzazione avviene entro 4 settimane. Tuttavia alcuni pazienti possono richiedere, per raggiungere la cicatrizzazione, altre 4 settimane di terapia. La maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica benigna attiva guariscono entro 6 settimane. Anche in questo caso, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere necessarie per la guarigione altre 6 settimane di terapia.

Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) erosiva o ulcerativa: la dose orale raccomandata in questa patologia è di 20 mg una volta al giorno per 4 -8 settimane.

Terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE): per la terapia a lungo termine, può essere usata una dose di mantenimento di Rabeprazolo Sandoz 20 mg o 10 mg una volta al giorno a seconda della risposta del paziente.

Trattamento dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica): 10 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se non si 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, quando necessario.

Sindrome di Zollinger-Ellison: negli adulti la dose orale iniziale raccomandata è di 60 mg una volta al giorno. La posologia può essere aumentata fino a 120 mg/die, in base alle necessità del singolo paziente. Possono essere somministrate dosi singole giornaliere fino a 100 mg/die. La dose da 120 mg può essere frazionata, 60 mg due volte al giorno. Il trattamento deve proseguire fino a quando clinicamente indicato.

Eradicazione dell'infezione da H. pylori: i pazienti con infezione da *H. pylori* devono essere trattati con terapia eradicante. Si raccomanda la seguente combinazione per una durata di 7 giorni. Rabeprazolo Sandoz 20 mg 2 volte al giorno + claritromicina 500 mg 2 volte al giorno e amoxicillina 1 g due volte al giorno.

Pazienti con compromissione epatica o renale

Non sono necessari adeguamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale.

Per l'uso di Rabeprazolo Sandoz nel trattamento dei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica vedere il paragrafo 4.4, "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno le compresse di Rabeprazolo Sandoz devono essere ingerite al mattino, prima di mangiare; sebbene né il momento della giornata in cui viene assunto il farmaco né l'assunzione di cibo abbiano dimostrato di avere effetto sull'attività di rabeprazolo sodico, questo schema di trattamento faciliterà la compliance al trattamento.

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

4.3 Controindicazioni

Rabeprazolo Sandoz è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Rabeprazolo Sandoz è controindicato nelle donne in gravidanza o in allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Il rischio di ipersensibilità crociata con altri inibitori di pompa protonica o derivati benzimidazolici non può essere escluso.

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

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'etiologia alternativa, gli eventi erano non complicati e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Alterazioni 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'etiologia alternativa, gli eventi non erano complicati e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo.

Uno studio in pazienti con alterazioni epatiche da lievi a moderate non ha evidenziato significativi problemi di sicurezza correlabili all'uso del medicinale differenti da quelli osservati nei pazienti del gruppo di controllo, analogo per distribuzione di età e sesso. Comunque, dal momento che non vi sono dati clinici sull'uso di Rabeprazolo Sandoz nel trattamento di pazienti con gravi disfunzioni epatiche, il medico è invitato a prestare particolare attenzione nel somministrare Rabeprazolo Sandoz per la prima volta a tali pazienti.

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

Il trattamento con inibitori di pompa protonica, incluso Rabeprazolo Sandoz, può causare un aumento del rischio di infezioni gastrointestinali da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (vedere sezione 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 sconosciuti. 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

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come rabeprazolo sodico in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con medicinali o farmaci 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 (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 Sandoz. 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 Sandoz 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 inibitore della pompa protonica.

Popolazione pediatrica

L'uso di Rabeprazolo Sandoz nei bambini non è raccomandato, in quanto non vi è alcuna esperienza sul suo uso in questo gruppo.

Rabeprazolo Sandoz contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa gastroresistente, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Rabeprazolo sodico produce un'intensa e duratura inibizione della secrezione acida dello stomaco. Può avvenire un'interazione con i composti il cui assorbimento è pH dipendente. La somministrazione concomitante di rabeprazolo sodico e ketoconazolo o itraconazolo può determinare una riduzione significativa dei livelli plasmatici degli antifungini. È quindi da considerare la necessità, per alcuni pazienti, di essere monitorati per determinare se è necessario un adeguamento posologico quando ketoconazolo o itraconazolo vengano assunti contemporaneamente a Rabeprazolo Sandoz.

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

La co-somministrazione di atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) o atazanavir 400 mg con lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) in volontari sani ha causato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH dipendente. Sebbene non studiati, si devono prevedere risultati simili anche con altri inibitori della pompa protonica. Pertanto gli IPP, incluso rabeprazolo, non devono essere co-somministrati con atazanavir (vedere il 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 vi sono dati sulla sicurezza del rabeprazolo nelle donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità o danni al feto dovuti alla somministrazione di rabeprazolo sodico, anche se nel ratto si riscontra un modesto passaggio feto-placentare di farmaco. Rabeprazolo Sandoz è controindicato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il rabeprazolo sodico venga escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi nelle donne in allattamento. Rabeprazolo sodico viene tuttavia escreto nelle secrezioni mammarie del ratto. Rabeprazolo Sandoz non deve pertanto essere usato nelle donne in allattamento.

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

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche e del profilo degli eventi avversi, è improbabile che Rabeprazolo Sandoz possa compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Se, comunque, ci fosse una riduzione dello stato di allerta dovuta a sonnolenza, si raccomanda di non guidare e di evitare l'uso di macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente riportati con rabeprazolo durante gli studi clinici controllati sono stati cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e secchezza delle fauci. La maggior parte degli eventi avversi riscontrati durante gli studi clinici sono stati di intensità lieve o moderata e transitori.

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

Le frequenze sono definite come: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto rara ($< 1/10.000$). Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Comune: infezioni

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rara: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Rara: ipersensibilità^{1, 2}

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Rara: anoressia

Non nota: iponatremia, ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Non comune: nervosismo

Rara: depressione

Non nota: confusione

Patologie del sistema nervoso

Comune: mal di testa, capogiri

Non comune: sonnolenza

Patologie dell'occhio

Rara: disturbi visivi

Patologie vascolari

Non nota: edema periferico

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, faringite, rinite

Non comune: bronchite, sinusite

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, costipazione, flatulenza, polipi della ghiandola fundica (benigni)

Non comune: dispepsia, secchezza delle fauci, eruttazione

Rara: gastrite, stomatite, alterazioni del gusto

Non nota: colite microscopica

Patologie epatobiliari

Rara: epatite, ittero, encefalopatia epatica³

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, eritema²

Rara: prurito, sudorazione, reazioni bollose²

Molto rara: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET)

Non nota: lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore aspecifico, mal di schiena

Non comune: mialgia, crampi alle gambe, artralgia, frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie renali e urinarie

Non comune: infezioni delle vie urinarie

Rara: nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, malattia simil-influenzale

Non comune: dolore toracico, brividi, piressia

Esami diagnostici

Non comune: aumento degli enzimi epatici³

Rara: aumento di peso

¹ Comprende gonfiore del viso, ipotensione e dispnea

² Eritema, reazioni bollose e reazioni di ipersensibilità si risolvono in genere dopo l'interruzione della terapia.

³ Sono state ricevute rare segnalazioni di encefalopatia epatica nei pazienti con cirrosi concomitante. Nel trattamento dei pazienti con grave disfunzione epatica, si consiglia al medico di prestare attenzione all'inizio del trattamento con Rabeprazolo Sandoz in questi pazienti (vedere il 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Finora l'esperienza dopo sovradosaggio intenzionale o accidentale è limitata. L'esposizione massima stabilita non ha superato i 60 mg/due volte al giorno, o i 160 mg/una volta al giorno. Gli effetti sono generalmente minimi, caratteristici del profilo di eventi avversi noti e reversibili senza alcun ulteriore intervento medico. Non vi è alcun antidoto specifico noto. Rabeprazolo sodico si lega in larga misura alle proteine e non è pertanto eliminabile con la dialisi. Come in ogni caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere adottate misure di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: apparato gastrointestinale e metabolismo, farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), inibitori della pompa acida, codice ATC: A02B C04

Meccanismo d'azione

Rabeprazolo sodico appartiene alla classe dei composti antisecretori, i derivati benzimidazolici, che non possiedono attività anticolinergica o proprietà antagoniste sui recettori H_2 per l'istamina, ma sopprimono la secrezione acida dello stomaco per inibizione specifica dell'enzima H^+/K^+ -ATPasi (la pompa acida o protonica).

L'effetto è dose-dipendente e provoca l'inibizione della secrezione acida sia basale sia stimolata, indipendentemente dalla stimolazione. Gli studi sull'animale indicano che dopo la somministrazione rabeprazolo sodico scompare rapidamente sia dal plasma che dalla mucosa gastrica. Essendo una base debole, il rabeprazolo viene rapidamente assorbito a tutti i livelli di dosaggio e viene concentrato nell'ambiente acido delle cellule parietali. Il rabeprazolo viene convertito nella forma sulfenamidica attiva mediante protonazione e reagisce successivamente con le molecole di cisteina disponibili sulla pompa protonica.

Attività antisecretoria

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

La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a diversi agenti, inclusi gli inibitori della pompa protonica come ad esempio rabeprazolo, aumenta la quantità di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica, incluso Rabeprazolo Sandoz, potrebbe aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come ad esempio infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

Effetti sulla gastrina sierica

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

L'esame biptico, condotto su campioni umani prelevati dall'antro e dal fondo dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo sodico o con un farmaco di confronto fino a 8 settimane, non ha evidenziato alterazioni nell'istologia delle cellule ECL, nella gravità della gastrite, nell'incidenza della gastrite atrofica o della metaplasia intestinale o nella distribuzione dell'infezione da *H. pylori*. In oltre 250 pazienti monitorati per 36 mesi di terapia continua non sono state osservate variazioni significative nei parametri presenti al basale.

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 determinato alcun effetto sulla funzionalità tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati o sui livelli in circolo di ormone paratiroideo, cortisolo, estrogeni, testosterone, prolattina, colecistochinina, secretina, glucagone, ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), renina, aldosterone od ormone somatotropo.

Alcuni studi condotti su soggetti sani hanno dimostrato che rabeprazolo sodico non ha interazioni clinicamente significative con amoxicillina. Il rabeprazolo non influenza negativamente le concentrazioni plasmatiche di amoxicillina o di claritromicina durante la somministrazione concomitante nell'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* del 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 Sandoz rappresenta una formulazione in compresse con rivestimento enterico (gastro-resistente) a base di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perchè rabeprazolo sodico è acido-labile. L'assorbimento di rabeprazolo inizia quindi solo dopo che la compressa ha lasciato lo stomaco.

L'assorbimento è rapido, con i valori di concentrazione plasmatica di picco di rabeprazolo che si verificano 3,5 ore circa dopo una dose di 20 mg. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di rabeprazolo e i valori dell'AUC sono lineari nel range di dosi da 10 a 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale di 20 mg (paragonata alla somministrazione endovenosa) è pari al 52% circa, in prevalenza a causa del metabolismo pre-sistemico. Inoltre la biodisponibilità non sembra aumentare con somministrazioni ripetute. Nei soggetti sani l'emivita plasmatica è di circa un'ora (range tra 0,7 e 1,5 ore) e il valore di clearance corporea totale è stimato essere 283 ± 98 ml/min. Non sono emerse interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. Né

il cibo né l'ora della somministrazione del farmaco influenzano l'assorbimento di rabeprazolo sodico.

Distribuzione

Nell'uomo rabeprazolo si lega per il 97% circa alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

Rabeprazolo sodico, come altri membri della classe degli inibitori di pompa protonica (IPP), viene metabolizzato attraverso il sistema citocromo P450 (CYP450) che metabolizza i farmaci a livello epatico. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno evidenziato che rabeprazolo sodico viene metabolizzato da isoenzimi del sistema CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, alle concentrazioni plasmatiche previste nell'uomo, rabeprazolo non induce né inibisce il CYP3A4; sebbene gli studi *in vitro* possano non essere sempre predittivi della situazione *in vivo*, queste prove indicano che non si prevede alcuna interazione tra rabeprazolo e ciclosporina.

Nell'uomo il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i maggiori metaboliti plasmatici, mentre il sulfone (M2), il desmetil-tioetere (M4) e il coniugato acido mercapturico (M5) sono metaboliti minori, osservati a bassi livelli. Solo il metabolita desmetil (M3) possiede una lieve attività antisecretoria, ma non è presente nel plasma.

Dopo una dose orale singola di rabeprazolo sodico marcato ^{14}C non è stato secreto medicinale immodificato nelle urine. Circa il 90% della dose viene eliminato nelle urine, principalmente sotto forma di due metaboliti: un prodotto di coniugazione con l'acido mercapturico (M5) e un acido carbossilico (M6), più due metaboliti non identificati. La parte rimanente della dose somministrata è stata recuperata nelle feci.

Sesso

Dopo somministrazione di una dose singola di rabeprazolo 20 mg non vi sono differenze imputabili al sesso nei parametri farmacocinetici, quando aggiustati in funzione della massa corporea e dell'altezza.

Disfunzione renale

E' stato osservato che, nei pazienti con insufficienza renale stabile allo stadio terminale che richiedono dialisi di mantenimento (clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²), la disponibilità di rabeprazolo era molto simile a quella che si riscontra nei volontari sani. I valori di AUC e di C_{max} in questi pazienti sono stati circa il 35% più bassi di quelli corrispondenti 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 medicinale nei pazienti con disfunzione renale che richiedevano emodialisi di mantenimento è stata circa doppia rispetto a quella dei volontari sani.

Disfunzione epatica

Dopo somministrazione di una dose singola di 20 mg di rabeprazolo, a pazienti con disfunzione epatica cronica da lieve a moderata sono stati osservati, rispetto ai volontari sani, un raddoppio dell'AUC e un incremento di 2-3 volte dell'emivita di rabeprazolo. Tuttavia, dopo una dose giornaliera di 20 mg ripetuta per 7 giorni, il valore di AUC è aumentato solo di 1,5 volte e il valore di C_{max} solo di 1,2 volte. L'emivita di rabeprazolo nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica è stato di 12,3 ore, rispetto a 2,1 ore nei volontari sani. La risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi è stata clinicamente comparabile.

Anziani

La velocità di eliminazione di rabeprazolo è lievemente ridotta nell'anziano. Dopo 7 giorni di somministrazione quotidiana di rabeprazolo sodico 20 mg, i valori di AUC sono quasi

raddoppiati, i valori di C_{max} sono aumentati del 60% circa e il $t_{1/2}$ è aumentato del 30% circa rispetto a quanto riscontrato nei giovani volontari sani. Non si sono tuttavia osservate evidenze di accumulo di rabeprazolo.

Polimorfismo del CYP2C19

Dopo somministrazione di una dose giornaliera di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni, i metabolizzatori lenti del CYP2C19 presentavano valori di AUC e di $t_{1/2}$ pari a circa 1,9 e 1,6 volte quelli riscontrati per i metabolizzatori rapidi, mentre la C_{max} è aumentata solo del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti non-clinici solo a esposizioni abbastanza elevate rispetto alla dose massima prevista per l'uomo da rendere trascurabili, rispetto ai dati nell'animale, i timori per la sicurezza del prodotto nell'uomo. Gli studi di mutagenesi hanno dato risultati equivoci. I test sulle linee cellulari di linfoma di topo sono stati positivi, ma i test del micronucleo *in vivo* e i test di riparazione del DNA *in vivo* e *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

Idrossido di calcio

Mannitolo

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Sodio stearil fumarato

Rivestimento 1

Ipromellosa

Talco

Rivestimento gastroresistente 2(10 mg)

Ipromellosa ftalato

Dibutil sebacato

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Biossido di titanio (E171)

Rivestimento gastroresistente 2(20 mg)

Ipromellosa ftalato

Dibutil sebacato

Ossido di ferro giallo (E172)

Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al con essiccante: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 e 98 compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

"10 mg Compresse Gastroresistenti" 7 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110014
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 10 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110026
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 14 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110038
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 20 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110040
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 28 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110053
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 30 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110065
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 56 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110077
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 60 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110089
"10 mg Compresse Gastroresistenti" 98 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110091
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 7 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110103
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 10 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110115
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 14 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110127
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 20 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110139
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 28 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110141
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 30 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110154
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 56 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110166
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 60 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110178
"20 mg Compresse Gastroresistenti" 98 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041110180

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/11/2012

Data del rinnovo più recente: 26.08.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO