

Agenzia Italiana del Farmaco

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabeprazolo Krka 10 mg compresse gastroresistenti  
Rabeprazolo Krka 20 mg compresse gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rabeprazolo Krka 10 mg compresse gastroresistenti  
Ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di rabeprazolo sodico, pari a 9,42 mg di rabeprazolo.

Rabeprazolo Krka 20 mg compresse gastroresistenti  
Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di rabeprazolo sodico, pari a 18,85 mg di rabeprazolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

Le compresse gastroresistenti da 10 mg sono compresse di colore rosa-arancio, biconvesse, rotonde con i bordi smussati, con diametro di circa 5,7 millimetri.

Le compresse gastroresistenti da 20 mg sono compresse di colore giallo-marrone, biconvesse, rotonde, con diametro di circa 7,2 millimetri.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- ulcera duodenale attiva
- ulcera gastrica benigna attiva
- malattia sintomatica da reflusso gastro-esofageo ulcerativo o erosivo (GORD)
- gestione a lungo termine della malattia da reflusso gastro-esofageo (mantenimento della GORD)
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo da moderata a molto grave (GORD sintomatica)
- sindrome di Zollinger-Ellison
- in associazione a regimi terapeutici antibatterici adeguati per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* 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 per l'ulcera duodenale attiva che per l'ulcera gastrica benigna attiva è di 20 mg da prendere una volta al giorno al mattino.

La maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale attiva guarisce entro 4 settimane. Tuttavia pochi pazienti possono necessitare di altre 4 settimane di terapia per ottenere la remissione. La maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica benigna attiva guarisce in 6 settimane. Tuttavia anche in questo caso pochi pazienti

possono necessitare di altre 6 settimane di terapia per ottenere la remissione.

*Malattia da reflusso gastro-esofageo ulcerativo o erosivo (GORD):* la dose orale raccomandata per questa condizione è di 20 mg da prendere una volta al giorno per 4-8 settimane.

*Gestione a lungo termine della malattia da reflusso gastro-esofageo (mantenimento della GORD):* per la gestione a lungo termine, può essere utilizzata una dose di mantenimento di Rabeprazolo Krka 20 mg o 10 mg una volta al giorno a seconda della risposta del paziente.

*Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo da moderata a molto grave (GORD sintomatica):* 10 mg una volta al giorno in pazienti che non presentano esofagite. Se nel corso di 4 settimane non è stato ottenuto il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori esami. Una volta risolti i sintomi, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto utilizzando un regime di 10 mg una volta al giorno su richiesta quando necessario.

*Sindrome di Zollinger-Ellison:* la dose iniziale raccomandata per gli adulti è di 60 mg una volta al giorno. La dose può essere titolata fino a 120mg/die in base al fabbisogno individuale del paziente. Possono essere somministrate singole dosi giornaliere massime di 100 mg/die. Può essere necessario suddividere le dosi 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. Si consiglia la combinazione seguente, da somministrarsi per 7 giorni.

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

*Compromissione renale o epatica:* per i pazienti con compromissione renale o epatica non è necessario un aggiustamento di dose.

Per l'uso di Rabeprazolo Krka nel trattamento di pazienti con grave compromissione epatica vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Rabeprazolo Krka non è raccomandato nei bambini, poiché non c'è esperienza in questo gruppo di pazienti.

#### Modo di somministrazione

Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, Rabeprazolo Krka compresse deve essere preso al mattino, prima di mangiare; e sebbene né l'orario né l'assunzione di cibo abbiano dimostrato un effetto sull'attività del rabeprazolo sodico, questo regime faciliterà l'adattamento al trattamento.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse di Rabeprazolo Krka non devono essere masticate o frantumate, ma devono essere ingerite intere.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento.

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

La risposta sintomatica alla terapia con rabeprazolo sodico non preclude la presenza di malignità gastriche o

esofagee, pertanto prima di iniziare il trattamento con Rabeprazolo Krka si deve escludere la possibilità di malignità.

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

Con i benzimidazoli sostituiti non può essere escluso il rischio di reazioni di ipersensibilità incrociata.

I pazienti devono essere avvertiti che le compresse di Rabeprazolo Krka non devono essere masticate o frantumate, ma devono essere ingerite intere.

Popolazione pediatrica

L'uso di Rabeprazolo Krka non è raccomandato nei bambini, poiché non c'è esperienza in questo gruppo di pazienti.

Nell'esperienza post-marketing sono stati riferiti casi di discrasia (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggioranza dei casi in cui non è possibile identificare un'etiologia alternativa, gli eventi sono stati privi di complicazioni e si sono risolti con l'interruzione della terapia con rabeprazolo.

Sono state osservate anomalie degli enzimi epatici negli studi clinici, riferite anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nella maggioranza dei casi in cui non è possibile identificare un'etiologia alternativa, gli eventi sono stati privi di complicazioni e si sono risolti con l'interruzione della terapia con rabeprazolo.

In uno studio su pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è stata osservata evidenza di significativi problemi di sicurezza collegati al farmaco differenti da quelli osservati nei pazienti del gruppo di controllo, analogo per distribuzione di età e sesso. Tuttavia, poiché non ci sono dati clinici sull'uso di rabeprazolo nel trattamento di pazienti con disfunzione epatica grave si consiglia al medico prescrittore di usare cautela quando il trattamento con Rabeprazolo Krka viene iniziato per la prima volta in questi pazienti.

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

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

I pazienti trattati con gli inibitori di pompa protonica come il rabeprazolo per almeno tre mesi, e nella maggior parte dei casi 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 insidiosa ed essere trascurati. In gran parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesiemia è migliorata dopo l'integrazione di magnesio e la sospensione del PPI.

Nel pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato o che assumono inibitori di pompa protonica con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (e.g. diuretici), i medici devono prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con l'inibitore di pompa protonica e periodicamente durante il trattamento.

Gli inibitori della pompa protonica, in particolare se usati a dosi elevate e per lunghi periodi (>1 anno), possono causare un lieve aumento del rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, principalmente nei pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio totale di fratture del 10-40%. Questo aumento può essere dovuto in parte ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono essere trattati in base alle linee guida cliniche in vigore e devono assumere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

#### Uso concomitante di Rabeprazolo con Metotressato

La letteratura suggerisce che l'uso concomitante di inibitori della pompa protonica con metotressato (soprattutto a dosi elevate, vedere informazioni relative alla prescrizione di metotressato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotressato e / o dei suoi metaboliti, che possono portare a tossicità da metotressato.

Nelle somministrazioni di alte dosi di metotressato, può essere valutata in alcuni pazienti la sospensione temporanea dell'inibitore della pompa protonica.

#### Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Il rabeprazolo sodico, come tutti i medicinali acido-soppressivi, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipocloridria o acloridria. Questo dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 in terapia a lungo termine o se sono stati 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 Krka. 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 Krka deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il rabeprazolo sodico produce un'inibizione della secrezione di acido gastrico profonda e di lunga durata. Può verificarsi un'interazione con composti il cui assorbimento dipende dal pH. La somministrazione concomitante di rabeprazolo sodico con ketoconazolo o itraconazolo può dar luogo a una significativa riduzione dei livelli plasmatici di antimicotici. Pertanto singoli pazienti possono richiedere un monitoraggio per determinare la necessità di un aggiustamento di dose quando ketoconazolo o itraconazolo vengono assunti in concomitanza con Rabeprazolo Krka.

Negli studi clinici, sono stati utilizzati antiacidi in concomitanza con la somministrazione di rabeprazolo e, in uno studio specifico di interazione farmaco-farmaco, non è stata osservata interazione con liquidi antiacidi.

La somministrazione di atazanavir 300 mg/ritonavir 10 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 riduzione dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir è pH-dipendente. Sebbene non siano stati studiati, simili risultati possono essere previsti per gli inibitori della pompa protonica. Pertanto tali farmaci, incluso il rabeprazolo, non devono essere somministrati in concomitanza con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

#### Metotressato

Casi clinici, studi di farmacocinetica sulla popolazione pubblicati, e le analisi retrospettive suggeriscono che la somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica e metotressato (soprattutto a dosi elevate, vedere informazioni relative alla prescrizione di metotressato) può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotressato e/o del suo metabolita idrossimetatressato.

Tuttavia, non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica tra metotressato ed inibitori della pompa protonica.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non ci sono dati sulla sicurezza di rabeprazolo nell'uomo durante la gravidanza. Studi sulla riproduzione eseguiti in ratti e conigli non hanno rivelato evidenza di compromissione della fertilità o di danni al feto dovuti al rabeprazolo sodico, benché nei ratti si verifichi un modesto passaggio feto-placentare. Rabeprazolo Krka è controindicato durante la gravidanza.

### Allattamento al seno

Non è noto se nell'uomo rabeprazolo sodico sia escreto nel latte materno. Non sono stati eseguiti studi sull'allattamento. Rabeprazolo sodico è tuttavia escreto nelle secrezioni mammarie dei ratti. Pertanto Rabeprazolo Krka non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

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

Sulla base delle proprietà farmacocinetiche e del profilo degli eventi avversi, è improbabile che Rabeprazolo Krka causi una compromissione della capacità di guidare o di usare macchinari. Se tuttavia, la prontezza viene compromessa a causa di sonnolenza, si raccomanda di evitare di guidare o di utilizzare macchinari complessi.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate, durante studi clinici controllati con rabeprazolo, sono stati cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e secchezza delle fauci. La maggioranza degli eventi avversi manifestati durante gli studi clinici sono stati di gravità lieve o moderati, e di natura transitoria.

I seguenti eventi avversi sono stati riferiti 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	Infezione				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità <sup>1,2</sup>		
Disturbi del metabolismo			Anoressia		Iponatriemia, ipomagnesiemia

<b>della nutrizione</b>					(vedere paragrafo 4.4.)
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea, vertigini	Sonnolenza			
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi		
<b>Patologie vascolari</b>					Edema periferico
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse, faringite, rinite	Bronchite, sinusite			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, costipazione, flatulenza, polipi della ghiandola fundica (benigni)	Dispepsia, secchezza delle fauci, eruttazione	Gastrite, stomatite, disturbi del gusto		Colite microscopica
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite, ittero, encefalopatia epatica <sup>3</sup>		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash, eritema <sup>2</sup>	Prurito, sudorazione, reazioni bollose <sup>2</sup>	Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnsons (SJS)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Dolore non specifico, mal di schiena	Mialgia, crampi alle gambe, artralgia, fratture dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4.)			
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Infezioni del tratto urinario	Nefrite interstiziale		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e</b>					Ginecomastia

<b>della mammella</b>					
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia, malattia simile all'influenza	Dolore al petto, brividi, febbre			
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento degli enzimi epatici	Aumento di peso		

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

<sup>2</sup> Eritema, reazioni bollose e reazioni di ipersensibilità si sono generalmente risolti dopo l'interruzione della terapia.

<sup>3</sup> Sono stati riportati rari casi di encefalopatia epatica in pazienti con cirrosi latente. Nel trattamento di pazienti con disfunzione epatica grave si consiglia al medico prescrittore di esercitare cautela quando il trattamento con Rabeprazolo Krka viene iniziato per la prima volta in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4.).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Finora l'esperienza di sovradosaggio deliberato 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, e rappresentano il profilo di eventi avversi noti e sono reversibili senza ulteriore intervento medico. Non si conosce un antidoto specifico. Rabeprazolo sodico si lega estensivamente alle proteine e pertanto non è dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere utilizzate misure di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per disturbi acido-correlati, inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC04

Meccanismo d'azione: Rabeprazolo sodico appartiene alla classe dei composti antisecretori, i benzimidazoli sostituiti, che non esibiscono proprietà anticolinergiche o antagoniste dell'istamina H<sup>2</sup>, ma sopprimono la secrezione di acido gastrico attraverso la specifica inibizione dell'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi (l'acido o la pompa protonica). L'effetto è dose-correlato e porta a inibizione della secrezione dell'acido sia al basale che stimolata, indipendentemente dallo stimolo. Studi sugli animali indicano che dopo la somministrazione, rabeprazolo sodico scompare rapidamente sia dal plasma che dalla mucosa gastrica. In quanto base debole, rabeprazolo viene rapidamente assorbito in seguito a tutti i dosaggi e si concentra nell'ambiente acido delle cellule parietali. Rabeprazolo si converte nella forma sulfonamide attiva attraverso protonazione e successivamente reagisce con le cisteine disponibili nella pompa protonica.

#### *Effetti farmacodinamici*

*Attività anti-secretoria:* Dopo somministrazione orale di una dose di 20 mg di rabeprazolo sodico, la



comparsa dell'effetto anti-secretorio si verifica entro un'ora, con l'effetto massimo entro 2-4 ore. L'inibizione della secrezione di acido al basale e stimolata dal cibo 23 ore dopo la prima dose di rabeprazolo sodico è rispettivamente del 69% e dell'82% e la durata dell'inibizione arriva fino a 48 ore. L'effetto inibitorio di rabeprazolo sodico sulla secrezione di acidi aumenta lievemente con il dosaggio ripetuto una volta al giorno, raggiungendo l'inibizione allo stato stazionario dopo 3 giorni. Quando la terapia con il farmaco viene interrotta, l'attività secretoria si normalizza in 2-3 giorni.

La diminuzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, inclusi gli inibitori della pompa protonica come rabeprazolo, aumenta la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori di pompa protonica può eventualmente aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

*Effetti sulla gastrinemia:* negli studi clinici i pazienti sono stati trattati con 10 mg o 20 mg di rabeprazolo sodico in monosomministrazione, per una durata fino a 43 mesi. I livelli di gastrinemia sono aumentati durante le prime 2-8 settimane, e riflettevano gli effetti inibitori sulla secrezione di acidi e restavano stabili durante il proseguimento del trattamento. I valori della gastrinemia tornavano ai livelli precedenti al trattamento, in genere entro 1-2 settimane dopo l'interruzione della terapia.

Nell'uomo campioni di biopsia gastrica dalla cavità e dal fondo di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo o con un trattamento di comparazione fino a 8 settimane non hanno rilevato alterazioni nell'istologia delle cellule ECL, del grado di gastrite, dell'incidenza di gastrite atrofica o metaplasma intestinale o distribuzione dell'infezione da *H.pylori*. Inoltre 250 pazienti seguiti per 36 mesi di terapia continua, non sono stati osservati cambiamenti significativi nei risultati presenti al basale.

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.

*Altri effetti:* fino ad oggi non sono stati rilevati effetti sistemici di rabeprazolo sodico sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare e respiratorio. Rabeprazolo sodico, somministrato in dosi orali da 20 mg per 2 settimane, non ha avuto alcun effetto sulla funzione tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati e sui livelli circolanti di ormone paratiroideo, cortisolo, estrogeno, testosterone, prolattina, colecistochinina, secretina, glucagone, ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), renina, aldosterone e ormone somatotropo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*Assorbimento:* Rabeprazolo Krka è una formulazione in compresse (gastroresistenti) a rivestimento enterico di rabeprazolo sodico. Questa presentazione è necessaria poiché rabeprazolo è acido-labile. L'assorbimento di rabeprazolo pertanto inizia solo dopo che la compressa lascia lo stomaco. L'assorbimento è rapido, con livelli plasmatici massimi di rabeprazolo circa 3,5 ore dopo una dose di 20 mg. Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) di rabeprazolo e AUC sono lineari nell'intervallo di dose 10 mg - 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale da 20 mg (rispetto alla somministrazione orale) è di circa 52%, dovuto in larga parte al metabolismo presistemico. Inoltre, la biodisponibilità non sembra aumentare con la somministrazione ripetuta. Nei soggetti sani l'emivita plasmatica è di circa un'ora (intervallo 0,7-1,5 ore), e

si stima che la clearance corporea totale sia  $283 \pm 98$  ml/min. Non c'è stata interazione clinicamente rilevante con il cibo. Né il cibo né l'orario della somministrazione del trattamento influenzano l'assorbimento di rabeprazolo sodico.

*Distribuzione:* nell'uomo circa il 97% di rabeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

*Biotrasformazione ed eliminazione:* Rabeprazolo sodico, così come è il caso di altri membri della classe di composti degli inibitori della pompa protonica, viene metabolizzato tramite il sistema di metabolizzazione epatica dei farmaci, del citocromo P450 (CYP450). Gli studi *in vitro* con microsomi epatici umani indicano che rabeprazolo sodico viene metabolizzato dagli isoenzimi di CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, alle concentrazioni plasmatiche previste nell'uomo, il rabeprazolo non inibisce CYP3A4; e benché gli studi *in vitro* possano non essere sempre predittivi dello status *in vivo* questi risultati indicano che non si prevede interazione tra rabeprazolo e ciclosporina. Nell'uomo, il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i principali metaboliti plasmatici con il sulfone (M2), il dimetil-tioetere (M4) e il coniugato dell'acido mercapturico (M5) come metaboliti minori osservati a livelli inferiori. Solo il metabolita dimetile (M3) esercita una piccola quantità anti-secretoria, ma non è presente nel plasma.

Dopo una dose singola orale marcata  $^{14}\text{C}$  di rabeprazolo sodico 20 mg, non è stata rilevato farmaco immodificato escreto nelle urine. Circa il 90% della dose è stata eliminata nelle urine principalmente in forma di due metaboliti: coniugato dell'acido mercapturico (M5) e acido carbossilico (M6), oltre a due metaboliti non noti. Il resto della dose è stato recuperato nelle feci.

*Sesso di appartenenza:* in seguito ad aggiustamento per massa corporea e altezza, non ci sono significative differenze nei parametri farmacocinetici dovute al sesso di appartenenza dopo dose singola di 20 mg di rabeprazolo.

*Compromissione renale:* Nei pazienti con insufficienza renale stabile allo stadio terminale che necessitano di dialisi di mantenimento (clearance della creatinina  $\leq 5$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), la disposizione di rabeprazolo era simile a quella nei volontari sani. In questi pazienti la AUC e la  $C_{\max}$  era di circa il 35% inferiore rispetto ai corrispondenti parametri nei volontari sani. L'emivita media di rabeprazolo era di 0,82 ore nei volontari sani, 0,95 nei pazienti durante l'emodialisi e 3,6 ore dopo la dialisi. La clearance del farmaco nei pazienti con malattia renale che necessitano di emodialisi di mantenimento era circa due volte quella dei volontari sani.

*Compromissione epatica:* Dopo dose singola di 20 mg di rabeprazolo in pazienti con compromissione epatica cronica da lieve a moderata l'AUC raddoppiava e c'era un aumento di 2-3 volte nell'emivita di rabeprazolo rispetto ai volontari sani. Tuttavia, dopo una dose giornaliera di 20 mg per 7 giorni, l'AUC era aumentata solo fino a 1,5 volte e la  $C_{\max}$  solo fino a 1,2 volte. L'emivita di rabeprazolo nei pazienti con compromissione epatica era di 12,3 ore rispetto a 2,1 ore nei volontari sani, la risposta farmacodinamica (controllo del pH gastrico) nei due gruppi era clinicamente comparabile.

*Anziani:* l'eliminazione di rabeprazolo veniva in qualche modo ridotta negli anziani. Dopo 7 giorni di dosaggio giornaliero con 20 mg di rabeprazolo sodico, l'AUC quasi raddoppiava, la  $C_{\max}$  aumentava del 60% e  $t_{1/2}$  aumentava di circa il 30% rispetto ai giovani volontari sani. Tuttavia non c'è stata evidenza di accumulo di rabeprazolo.

*Altre popolazioni speciali*

*Polimorfismo di CYP2C19:* dopo una dose giornaliera di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni, i metabolizzatori lenti di CYP2C19 avevano AUC e  $t_{1/2}$  che erano circa 1,9 e 1,6 volte i corrispondenti parametri negli ampi metabolizzatori mentre la  $C_{\max}$  era aumentata solo del 40%.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti non clinici sono stati osservati solo a esposizioni sufficientemente eccedenti l'esposizione massima nell'uomo. Ciò rende il rischio per la sicurezza trascurabile nell'uomo rispetto ai dati sugli animali.

Studi di mutagenicità hanno prodotto risultati dubbi. I test sulla linea cellulare del linfoma nel topo sono stati positivi, invece i test *in vivo* sui micronuclei e i test *in vivo* e *in vitro* sulla riparazione del DNA sono stati negativi. Gli studi sul potenziale cancerogeno non hanno rivelato particolari rischi nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Mannitolo (E421)  
Ossido di magnesio, leggero (E530)  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
Idrossipropilcellulosa, basso-sostituita (E463)  
Magnesio stearato (E470b)

#### Rivestimento:

Etilcellulosa (E462)  
Ossido di magnesio, leggero (E530)  
Ipromellosa ftalato  
Monogliceridi diacetilati (E472a)  
Talco (E553b)  
Diossido di titanio (E171)  
Ferro ossido rosso (E172) – solo 10 mg  
Ferro ossido giallo (E172) – solo 20 mg

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.  
Non conservare al di sopra dei 30°C.

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

Confezioni (blister in OPA/Alluminio/PVC e foglio di alluminio): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 e 100 compresse gastroresistenti per scatola.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 041591013-“10mg compresse gastroresistenti” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591025-“10mg compresse gastroresistenti” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591037-“10mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591049-“10mg compresse gastroresistenti” 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591052-“10mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591064-“10mg compresse gastroresistenti” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591076-“10mg compresse gastroresistenti” 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591088-“10mg compresse gastroresistenti” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591090-“10mg compresse gastroresistenti” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591102-“10mg compresse gastroresistenti” 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591114-“10mg compresse gastroresistenti” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591126-“20mg compresse gastroresistenti” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591138-“20mg compresse gastroresistenti” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591140-“20mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591153-“20mg compresse gastroresistenti” 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591165-“20mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591177-“20mg compresse gastroresistenti” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591189-“20mg compresse gastroresistenti” 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591191-“20mg compresse gastroresistenti” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591203-“20mg compresse gastroresistenti” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591215-“20mg compresse gastroresistenti” 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC n. 041591227-“20mg compresse gastroresistenti” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

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

Data di prima autorizzazione: 08/11/2012

Data dell'ultimo rinnovo: 28/04/2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**