

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RABEX 10 mg compresse gastroresistenti

RABEX 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RABEX 10 mg compresse gastroresistenti contiene 10 mg di rabeprazolo sodico corrispondenti a 9,42 mg di rabeprazolo.

RABEX 20 mg compresse gastroresistenti contiene 20 mg di rabeprazolo sodico corrispondenti a 18,85 mg di rabeprazolo.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa gastroresistente.

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

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

RABEX compresse è indicato per il trattamento di:

- Ulcera duodenale attiva
- Ulcera gastrica benigna attiva
- Malattia da reflusso gastroesofageo erosiva o ulcerosa sintomatica (MERG)
- Gestione a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MERG)
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica)
- Sindrome di Zollinger-Ellison. In associazione con regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* in pazienti affetti da ulcera peptica. Vedere paragrafo 4.2

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti/anziani

*Ulcera duodenale attiva o ulcera gastrica benigna attiva:* la dose orale raccomandata per l'ulcera duodenale attiva e per l'ulcera gastrica benigna attiva è 20 mg da assumere una volta al giorno al mattino. La maggior parte dei pazienti affetti da ulcera duodenale attiva guarisce in quattro settimane. Tuttavia alcuni pazienti possono avere bisogno di altre quattro settimane di terapia per ottenere la guarigione. La maggior parte dei pazienti affetti da ulcera gastrica benigna attiva guarisce in sei settimane. Anche in questo caso, alcuni pazienti possono però necessitare di altre sei settimane di terapia per ottenere la guarigione.

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

*Gestione a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo:* per la gestione a lungo termine, è possibile usare una dose di mantenimento di RABEX 20 mg o 10 mg una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

*Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto grave (MRGE sintomatica):* 10 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se dopo quattro settimane non si raggiunge il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto a ulteriori indagini mediche. Una volta risolti i sintomi, il successivo controllo della sintomatologia può essere ottenuto adottando un regime al bisogno con l'assunzione di 10 mg una volta al giorno, quando necessario.

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

*Eradicazione di H. pylori:* i pazienti con infezione da *H. pylori* devono essere trattati con la terapia di eradicazione. Si raccomanda la seguente associazione da somministrare per 7 giorni. RABEX 20 mg due volte al giorno + claritromicina 500 mg due volte al giorno e amoxicillina 1 g due volte al giorno. Per le indicazioni che richiedono il trattamento una volta al giorno, le compresse di RABEX devono essere assunte al mattino prima di mangiare; sebbene né l'ora del giorno né l'assunzione di alimenti abbia mostrato di avere effetto sull'attività del rabeprazolo sodico, questo regime faciliterà l'aderenza al trattamento. I pazienti devono essere informati che le compresse di RABEX non devono essere frantumate o masticate, ma ingerite intere. Compromissione della funzionalità epatica e renale: non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica. Vedere paragrafo 4.4 per l'uso di RABEX nel trattamento di pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

##### Popolazione pediatrica

RABEX non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti usati nella formulazione
- Gravidanza
- Allattamento.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La risposta sintomatica alla terapia con rabeprazolo sodico non preclude la presenza di patologie maligne a livello gastrico o esofageo, pertanto occorre escludere tale possibilità prima di iniziare il trattamento con RABEX. I pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine (in particolare se trattati per oltre un anno) devono essere monitorati con regolarità. Non è possibile escludere il rischio di reazioni da ipersensibilità crociata con altri inibitori della pompa protonica o sostituti benzimidazolici. I pazienti devono essere informati che le compresse di RABEX non devono essere rotte o masticate, ma ingerite intere. RABEX non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. Sono state riportate segnalazioni post-marketing sono stati segnalati casi di discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia). Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile individuare un'eziologia alternativa, gli eventi non hanno presentato complicazioni e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo. In alcuni studi clinici e anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati segnalati valori anormali degli enzimi epatici. Nella maggior parte dei casi in cui non è stato possibile individuare un'eziologia alternativa, gli eventi non hanno presentato complicazioni e si sono risolti con la sospensione del rabeprazolo. In uno studio su pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non si è osservata evidenza di problemi di sicurezza significativi correlati al farmaco rispetto al gruppo di controllo di età e sesso corrispondenti. Tuttavia, poiché non sono disponibili dati clinici sull'uso del rabeprazolo nel trattamento di pazienti con disfunzione epatica grave, il medico deve prestare cautela quando somministra RABEX per la prima volta a questa popolazione di pazienti. È sconsigliata la somministrazione concomitante di atazanavir con rabeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La riduzione dell'acidità gastrica ottenuta con qualsiasi mezzo, compreso l'uso di inibitori della pompa protonica, aumenta le conte gastriche dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può determinare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, ad esempio da *Salmonella* e *Campylobacter*. Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (>1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

### Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica come il 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 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 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).

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

Il rabeprazolo sodico determina un'inibizione profonda e duratura della secrezione di acido gastrico. Può verificarsi un'interazione con composti il cui assorbimento dipende dal pH. La somministrazione concomitante di rabeprazolo sodico con ketoconazolo o itraconazolo può determinare una riduzione significativa dei livelli plasmatici degli antimicotici. Pertanto può essere necessario monitorare singoli pazienti per stabilire l'eventuale necessità di un aggiustamento del dosaggio durante l'assunzione concomitante di ketoconazolo o itraconazolo con rabeprazolo. In studi clinici sono stati somministrati antiacidi in concomitanza a rabeprazolo e, in uno studio specifico di interazione farmaco-farmaco, non è stata osservata alcuna interazione con gli antiacidi liquidi. La somministrazione concomitante 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) a volontari sani ha determinato una riduzione sostanziale dell'esposizione ad atazanavir. L'assorbimento di atazanavir dipende dal pH. Sebbene non siano disponibili dati di studi clinici, si attendono risultati simili con altri inibitori della pompa protonica. Per questo motivo, gli inibitori della pompa protonica, compreso il rabeprazolo, non devono essere somministrati in concomitanza con atazanavir (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza** Non sono disponibili dati sulla sicurezza del rabeprazolo nella donna in gravidanza. Studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli non hanno evidenziato compromissione della fertilità o danno al feto a causa del rabeprazolo sodico, sebbene nei ratti si verifici un minimo passaggio feto-placentare. RABEX è controindicato durante la gravidanza.

**Allattamento** Non è noto se il rabeprazolo sodico sia escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi clinici su donne che allattano al seno. Il rabeprazolo sodico tuttavia viene escreto nelle secrezioni mammarie nei ratti. Pertanto RABEX non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche e del profilo degli eventi avversi, è improbabile che RABEX possa compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Se, tuttavia, lo stato di vigilanza è ridotto a causa della sonnolenza, si raccomanda di evitare di guidare e utilizzare macchinari complessi.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza negli studi clinici controllati con rabeprazolo sono state cefalea, diarrea, dolore addominale, astenia, flatulenza, rash e secchezza delle fauci. La maggior parte degli eventi avversi osservati durante gli studi clinici è stata di gravità lieve o moderata e di natura transitoria. Dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing sono stati segnalati i seguenti eventi avversi. Le frequenze sono definite come: molto comune (=1/10), comune (=1/100, <1/10), non comune (=1/1.000, <1/100), raro (=1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

# RABEX

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Infezione				
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosi		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità <sup>1,2</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia		Iponatriemia Ipomagnesiemia <i>(vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)</i>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insonnia	Nervosismo	Depressione		Confusione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea Capogiro	Sonnolenza			
<b>Patologie dell'occhio</b>			Alterazione della vista		
<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 Stipsi Flatulenza	Dispepsia Secchezza delle fauci Eruttazione	Gastrite Stomatite Alterazione del gusto		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite Ittero Encefalopatia epatica		
<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-Johnson (SJS)	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Dolore non specifico Dolore alla schiena	Mialgia Crampi alle gambe Artralgia Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale <i>(vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)</i>			
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Infezione delle vie urinarie	Nefrite interstiziale		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					Ginecomastia

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia Sindrome simil-influenzale	Dolore al petto Brividi Piressia			
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento degli enzimi epatici <sup>3</sup>		Aumento di peso		

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

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

<sup>3</sup> Sono state ricevute rare segnalazioni di encefalopatia epatica in pazienti con cirrosi preesistente. Nel trattamento di pazienti affetti da disfunzione epatica grave, il medico è tenuto a prestare cautela quando somministra la prima volta la terapia con RABEX a questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per l'ulcera peptica e la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), inibitori della pompa protonica. Codice ATC: A02B C04 Meccanismo di azione: il rabeprazolo sodico appartiene alla classe di composti anti-secretori, i sostituti benzimidazolici, che non possiedono proprietà anticolinergiche o di antagonista dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina, ma sopprimono la secrezione degli acidi gastrici mediante l'inibizione specifica dell'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi (la pompa acida o protonica). L'effetto è dose-correlato e determina l'inibizione della secrezione acida basale e stimolata, indipendentemente dallo stimolo. Gli studi sugli animali indicano che, dopo la somministrazione, il rabeprazolo sodico scompare rapidamente sia dal plasma che dalle mucose gastriche. Essendo una base debole, il rabeprazolo si assorbe rapidamente a tutti i livelli di dosaggio e si concentra nell'ambiente acido delle cellule parietali. Il rabeprazolo si converte nella forma attiva sulfenamide attraverso la protonazione e successivamente reagisce con le cisteine disponibili sulla pompa protonica. Attività anti-secretoria: dopo la somministrazione orale di una dose di 20 mg di rabeprazolo sodico, l'insorgenza dell'effetto anti-secretorio avviene entro un'ora, con l'effetto massimo entro due-quattro ore. L'inibizione della secrezione acida sia basale che stimolata dagli alimenti 23 ore dopo la prima dose di rabeprazolo sodico è rispettivamente del 69 % e dell'82 % e l'inibizione dura fino a 48 ore. L'effetto inibitorio del rabeprazolo sodico sulla secrezione acida aumenta leggermente con la somministrazione ripetuta una volta al giorno; l'inibizione allo stato stazionario si raggiunge dopo tre giorni. Dopo la sospensione del farmaco, l'attività secretoria si normalizza nell'arco di 2-3 giorni. Effetti sulla gastrina sierica: in studi clinici, i pazienti sono stati trattati una volta al giorno con 10 o 20 mg di rabeprazolo sodico per un massimo di 43 mesi. I livelli di gastrina sierica aumentavano nelle prime 2-8 settimane, riflettendo gli effetti inibitori sulla secrezione acida, e rimanevano stabili per l'intera durata del trattamento. I valori di gastrina tornavano in genere ai livelli pre-trattamento entro 1-2 settimane dopo la sospensione della terapia. Campioni biotipici gastrici umani prelevati dall'antra e dal fondo dello stomaco di oltre 500 pazienti trattati con rabeprazolo o con un trattamento di confronto per un massimo di 8 settimane, non hanno evidenziato variazioni dell'istologia delle cellule endocrine specifiche (ECL), del grado di gastrite, dell'incidenza di gastrite atrofica, della metaplasia intestinale o della distribuzione dell'infezione da *H. pylori*. In oltre 250 pazienti sottoposti a follow up per 36 mesi di terapia continuata, non si sono osservate variazioni significative dei reperti presenti al basale. Altri effetti: ad oggi non sono stati osservati effetti sistemici del rabeprazolo sodico a carico del SNC e dei sistemi cardiocircolatorio e respiratorio. Il rabeprazolo sodico, somministrato in dosi orali da 20 mg per 2 settimane, non ha determinato alcun effetto sulla funzionalità tiroidea, sul metabolismo dei carboidrati o sui livelli circolanti di ormone paratiroideo, di cortisolo, di estrogeno, di testosterone, di prolattina, di colecistochinina, di secretina, di glucagone, di ormone follicolo-stimolante (FSH), di ormone luteinizzante (LH), di renina, di aldosterone o di ormone somatotropo. Studi condotti in volontari sani hanno mostrato che il rabeprazolo sodico non induce interazioni clinicamente significative con l'amoxicillina. Il rabeprazolo non ha effetti negativi sulle concentrazioni plasmatiche di amoxicillina o claritromicina quando somministrati in concomitanza allo scopo di eradicare l'infezione da *H. pylori* nel tratto gastrointestinale superiore.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** RABEX è una formulazione in compressa a rivestimento enterico (gastroresistente) di rabeprazolo sodico. Questa formulazione è necessaria perché il rabeprazolo è sensibile all'ambiente acido. L'assorbimento del rabeprazolo inizia pertanto solo dopo che la compressa lascia lo stomaco. L'assorbimento è rapido, con picchi di concentrazione plasmatica che si manifestano circa 3,5 ore dopo la somministrazione della dose da 20 mg. I picchi di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) e l'AUC del rabeprazolo sono lineari in tutto l'intervallo di dose da 10 mg a 40 mg. La biodisponibilità assoluta di una dose orale da 20 mg (rispetto alla somministrazione per via endovenosa) è circa del 52% in virtù, in gran parte, del metabolismo presistemico. Inoltre, la biodisponibilità non sembra aumentare con la somministrazione ripetuta. Nei soggetti sani, l'emivita plasmatica è di circa un'ora (intervallo da 0,7 a 1,5 ore) e si stima che la clearance corporea totale sia 283 ± 98 ml/min. Non

# RABEX

si sono verificate interazioni clinicamente rilevanti con gli alimenti. Né gli alimenti né l'ora del giorno della somministrazione del trattamento influiscono sull'assorbimento del rabeprazolo sodico.

*Distribuzione:* il rabeprazolo è per circa il 97% legato alle proteine plasmatiche.

*Metabolismo ed escrezione:* il rabeprazolo sodico, come altri farmaci appartenenti alla classe degli inibitori della pompa protonica (PPI), viene metabolizzato attraverso il sistema di metabolizzazione epatica dei farmaci citocromo P450 (CYP450). Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il rabeprazolo sodico viene metabolizzato dagli isoenzimi del CYP450 (CYP2C19 e CYP3A4). In questi studi, a concentrazioni plasmatiche attese nell'uomo, il rabeprazolo non induce né inibisce il CYP3A4 e, sebbene gli studi *in vitro* possano non essere sempre predittivi della situazione *in vivo*, questi risultati indicano che non si prevedono interazioni tra il rabeprazolo e la ciclosporina.

Nell'uomo, il tioetere (M1) e l'acido carbossilico (M6) sono i principali metaboliti plasmatici e il solfene (M2), il desmetil-tioetere (M4) e il coniugato con l'acido mercapturico (M5) sono metaboliti minori, osservati a concentrazioni inferiori. Solo il metabolita desmetile (M3) possiede una piccola quantità di attività anti-secretoria, ma non è presente nel plasma. Dopo una singola dose orale di 20 mg di rabeprazolo sodico marcato con <sup>14</sup>C, non è stato escreto farmaco immodificato nelle urine. Circa il 90% della dose è stato eliminato nelle urine, principalmente sotto forma dei due metaboliti: il coniugato con l'acido mercapturico (M5) e l'acido carbossilico (M6), più due metaboliti sconosciuti. Il resto della dose è stato riscontrato nelle feci. *Sesso:* non si sono osservate differenze significative tra i sessi, corretti per massa corporea e altezza, nei parametri farmacocinetici successivi a una singola dose di 20 mg di rabeprazolo.

*Disfunzione renale:* in pazienti con insufficienza renale stabile allo stadio terminale, che necessitavano di emodialisi di mantenimento (clearance della creatinina = 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la distribuzione del rabeprazolo era molto simile a quello nei volontari sani. L'AUC e la C<sub>max</sub> in questi pazienti era inferiore di circa il 35% rispetto ai parametri corrispondenti osservati nei volontari sani. L'emivita media del rabeprazolo era 0,82 ore nei volontari sani, 0,95 ore nei pazienti durante l'emodialisi e 3,6 ore dopo la dialisi. La clearance del farmaco in pazienti nefropatici che necessitavano di emodialisi di mantenimento era approssimativamente doppia rispetto a quella nei volontari sani. *Disfunzione epatica:* dopo una singola dose di 20 mg di rabeprazolo somministrata a pazienti con compromissione cronica da lieve a moderata della funzionalità epatica, l'AUC raddoppiava e si osservava un aumento di 2-3 volte dell'emivita del rabeprazolo rispetto ai volontari sani. Tuttavia, dopo una dose di 20 mg al giorno per 7 giorni, l'AUC era aumentata solo di 1,5 volte e la C<sub>max</sub> solo di 1,2 volte. L'emivita del rabeprazolo in pazienti con compromissione della funzionalità 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 sovrapponibile.

*Anziani:* l'eliminazione del rabeprazolo era parzialmente ridotta negli anziani. Dopo 7 giorni di somministrazione giornaliera di 20 mg di rabeprazolo sodico, l'AUC era all'incirca raddoppiata, la C<sub>max</sub> era aumentata del 60% e l'emivita (t<sub>1/2</sub>) era aumentata di circa il 30% rispetto ai volontari sani giovani. Tuttavia, non si è osservata evidenza di accumulo di rabeprazolo. Polimorfismo del CYP2C19: dopo una dose giornaliera di 20 mg di rabeprazolo per 7 giorni, i metabolizzatori lenti del CYP2C19 presentavano AUC e t<sub>1/2</sub> rispettivamente circa 1,9 e 1,6 volte i parametri corrispondenti in metabolizzatori veloci, mentre la C<sub>max</sub> aumentava solo del 40%.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Si sono osservati effetti non clinici solo con dosaggi così elevati rispetto alla dose massima prevista per l'uomo, da rendere trascurabili i timori per la sicurezza nell'uomo, rispetto ai dati sugli animali. Gli studi sulla mutagenicità hanno prodotto risultati dubbi. I test nelle linee cellulari di linfoma di topo erano positivi, ma il test del micronucleo *in vivo* e i test della riparazione del DNA *in vivo* e *in vitro* erano negativi. Gli studi sulla cancerogenicità non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

Povidone - Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione - Ossido di magnesio leggero - Mannitolo (E421) - Magnesio stearato

*Rivestimento:*

Etilcellulosa - Ossido di magnesio, leggero

*Rivestimento enterico:*

Acido metacrilico etilacrilato copolimero - Talco - Polisorbato 80 - Sodio laurilsolfato - Glicole propilenico - Ossido di ferro giallo (E172) - Biossido di titanio (E171) - Ossido di ferro rosso (E172) (solo per compresse da 10 mg)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Al-OPA-PVC/Al). Confezione: 14 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Special Product's Line - Via Campobello, 15 - 00040 Pomezia (RM) - Italia

# RABEX

---

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

RABEX 10 mg compresse gastroresistenti AIC 041970017 - RABEX 20 mg compresse gastroresistenti AIC 041970029

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

Prima Autorizzazione: 14 Febbraio 2013

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

Determinazione AIFA del 28.01.2013