

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relitaz 10 mg comprimate gastrorezistente
Relitaz 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Relitaz 10 mg conține rabeprazol sodic 10 mg, echivalent cu rabeprazol sodic monohidrat 10,47 mg.

Fiecare comprimat de Relitaz 20 mg conține rabeprazol sodic 20 mg, echivalent cu rabeprazol sodic monohidrat 20,94mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Relitaz 10 mg: comprimate de culoare galbenă, rotunde (diametrul de 6 mm).
Relitaz 20 mg: comprimate de culoare galbenă, rotunde (diametrul de 8 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Relitaz comprimate este indicat pentru tratamentul:

- Ulcerului duodenal activ
- Ulcerului gastric activ benign
- Bolii de reflux gastroesofagian erozivă sau ulcerativă, simptomatică (BRGE)
- Tratatamentul de întreținere al bolii de reflux gastroesofagian (terapie de întreținere pentru BRGE)
- Tratatamentul simptomatic al bolii de reflux gastroesofagian, formă moderată până la foarte severă (BRGE simptomatică)
- Sindromului Zollinger-Ellison
- Eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) la pacienții cu ulcer gastro-duodenal, în asociere cu medicamente antibacteriene adecvate. Vezi pct. 4.2.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/vârstnici:

Ulcer duodenal activ și ulcer gastric activ benign

Doza recomandată pentru ulcerul duodenal activ și ulcerul gastric activ benign este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, dimineața.

Majoritatea pacienților cu ulcer duodenal activ se vindecă în patru săptămâni. Totuși, anumiți pacienți pot necesita încă patru săptămâni de tratament adițional pentru vindecare.

Cei mai mulți pacienți cu ulcer gastric activ benign se vindecă în șase săptămâni. Totuși, anumiți pacienți pot necesita încă șase săptămâni de tratament adițional pentru vindecare.

Boala de reflux gastroesofagian erozivă sau ulcerativă (BRGE)

Doza recomandată este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, timp de patru până la opt săptămâni.

Tratamentul de întreținere pentru boala de reflux gastroesofagian (BRGE)

Pentru tratamentul pe termen îndelungat, poate fi utilizată o doză de întreținere de 1 comprimat Relitaz 20 mg sau 10 mg, o dată pe zi, în funcție de răspunsul la tratament.

Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastroesofagian, formă moderată până la foarte severă (BRGE)

Doza recomandată este de 10 mg, administrată oral, o dată pe zi la pacienții fără esofagită. Dacă după patru săptămâni de tratament nu se obține controlul simptomelor, pacientul necesită investigații suplimentare. După dispariția simptomelor, controlul ulterior al simptomatologiei poate fi realizat prin tratament la nevoie, cu doza de 10 mg, o dată pe zi.

Sindrom Zollinger-Ellison

Doza inițială recomandată la adulți este de 60 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută până la 120 mg pe zi, în funcție de necesitățile fiecărui pacient. Pot fi administrate doze unice de până la 100 mg pe zi. Doza de 120 mg poate necesita administrarea divizată, în două prize a câte 60 mg, de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie continuat atât cât este nevoie.

Eradicarea H. pylori

Pacienților cu infecție cu *H. pylori* trebuie să li se administreze schema de tratament de eradicare. Este recomandată următoarea asociere medicamentoasă, pentru o perioadă de 7 zile:

Relitaz 20 mg de două ori pe zi + claritromicină 500 mg de două ori pe zi și amoxicilină 1 g, de două ori pe zi.

Pentru schemele de tratament cu administrare o dată pe zi, comprimatele de Relitaz trebuie administrate dimineața, înainte de masă; cu toate că activitatea rabeprazolului sodic nu este afectată de perioada zilei sau alimente, această administrare facilitează complianța pacientului la tratament.

Insuficiență renală și hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizarea Relitaz în tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Relitaz nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece nu există date disponibile.

Mod de administrare

Pacienții trebuie atenționați să nu zdrobească sau să mestece comprimatele de Relitaz, ci să le înghită întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1. Relitaz nu este recomandat în sarcină și în perioada de alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dispariția simptomelor după tratamentul cu rabeprazol sodic nu exclude prezența tumorilor maligne gastrice sau esofagiene, de aceea înaintea tratamentului cu Relitaz trebuie exclusă malignitatea.

Pacienții în tratament pe termen îndelungat (în particular cei în tratament de peste un an) trebuie monitorizați cu regularitate.

Nu poate fi exclus riscul hipersensibilizării încrucișate cu alt inhibitor al pompei de protoni (IPP) sau substituenți de benzimidazol.

Pacienții trebuie atenționați să nu zdrobească sau să mestece comprimatele de Relitaz, ci să le înghită întregi.

Relitaz nu este recomandat la copii și adolescenți, deoarece nu există date disponibile pentru această grupă de vârstă.

După punerea pe piață, au existat raportări de discrazii sanguine (trombocitopenie și neutropenie). În majoritatea cazurilor în care nu se poate stabili o etiologie alternativă, nu au existat complicații și evenimentele au fost rezolvate prin întreruperea tratamentului cu rabeprazol.

În studiile clinice și, de asemenea, după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate modificări ale valorilor serice ale enzimelor hepatice. În majoritatea cazurilor în care nu a fost identificată o etiologie alternativă, nu au existat complicații și evenimentele au fost rezolvate prin întreruperea tratamentului cu rabeprazol.

Într-un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu au fost identificate probleme legate de siguranța medicamentului, în comparație cu pacienții din grupul de control, de aceeași vârstă și sex. Totuși, deoarece nu există date clinice disponibile cu privire la utilizarea Relitaz în tratamentul pacienților cu disfuncție hepatică severă, medicul prescriptor este sfătuit să manifeste precauție la inițierea tratamentului cu Relitaz la acești pacienți.

Administrarea concomitentă de atazanavir și Relitaz nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni, inclusiv Relitaz, poate duce la creșterea riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele cu *Salmonella*, *Campylobacter* și *Clostridium difficile* (vezi pct. 5.1).

Inhibitorii pompei de protoni, în special utilizați în doze mari și pentru o perioadă îndelungată (>1 an), pot crește în proporție mică riscul de fractură de șold, de articulație radiocarpiană și de coloană vertebrală, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul total de fractură cu 10–40%. O parte a acestei creșteri poate fi consecința altor factori de risc. Pacienților cu risc de osteoporoză trebuie să li se administreze tratament conform ghidurilor terapeutice curente și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamină D și calciu.

La pacienții tratați cu IPP, cum este Relitaz, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, a fost raportată apariția unei hipomagnezemii severe. În cazul hipomagnezemiei pot apărea

simptome severe, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, însă acestea pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagnezemia s-a ameliorat după administrarea magneziului și întreruperea tratamentului cu IPP. La pacienții la care este necesar tratamentul prelungit cu IPP sau care utilizează IPP concomitent cu digoxină sau medicamente care determină hipomagnezemie (de exemplu, diuretice), personalul medical trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor magneziului înainte de inițierea tratamentului cu IPP și, ulterior, periodic în timpul tratamentului.

Administrarea concomitantă a rabeprazol cu metotrexat

Literatura de specialitate sugerează că utilizarea concomitentă a IPP cu metotrexat (în primul rând la doze mari, a se vedea informațiile de prescriere a metotrexatului) poate determina creșterea și prelungi nivelurile serice de metotrex și/sau a metabolitului său, ceea ce poate duce la toxicitatea metotrexatului. În cazul utilizării de metotrexat în doze mari, se poate lua în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IPP.

Influența asupra absorbției vitaminei B12

Rabeprazol sodic, la fel ca toate celelalte medicamente antiacide, poate reduce absorbția vitaminei B12 (cianocobalamină) din cauza hipo- sau a-clorhidriei. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu deficit de vitamina B₁₂ sau la cei care prezintă factori de risc privind malabsorbția vitaminei B₁₂, în terapia de lungă durată, sau în cazul în care sunt observate simptomele clinice respective.

Insuficiență renală

La pacienții care iau rabeprazol a fost observată nefrita tubulointerstițială (NTI) acută, care poate apărea oricând pe durata tratamentului cu rabeprazol (vezi pct. 4.8). Nefrita tubulointerstițială (NTI) acută poate progresa către insuficiență renală. Tratamentul cu rabeprazol trebuie întrerupt în cazul unei suspiciuni de NTI și trebuie inițiat imediat tratamentul adecvat.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) este asociată cu cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS). Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse razelor solare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze medicului, care trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Relitaz. Apariția LECS după un tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni, poate crește riscul apariției LECS și în cazul utilizării altor inhibitori ai pompei de protoni.

Interferența cu testele de laborator

Creșterea concentrației plasmatică de cromogranină (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Relitaz trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de efectuarea testelor pentru CgA (vezi pct. 5.1). În cazul în care concentrațiile plasmatică de CgA și gastrină nu au revenit la nivelul de referință după determinarea inițială, testele trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu un inhibitor al pompei de protoni.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat gastrorezistent, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rabeprazolul sodic determină o inhibare importantă și îndelungată a secreției gastrice acide. Poate apare o interacțiune cu compuși a căror absorbție este dependentă de pH. Administrarea concomitentă de rabeprazol sodic și ketoconazol sau itraconazol poate determina o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatică de antifungic. De aceea, la administrarea concomitentă de Relitaz și ketoconazol sau itraconazol, anumiți pacienți necesită monitorizare pentru determinarea necesității ajustării dozei.

În studiile clinice, antiacidele au fost utilizate concomitent cu Relitaz și, într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, nu au fost observate interacțiuni cu antiacidele sub forma farmaceutică lichidă.

Administrarea concomitentă de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg și omeprazol (40 mg o dată pe zi) sau de atazanavir 400 mg cu lansoprazol (60 mg o dată pe zi) la voluntarii sănătoși a determinat o reducere substanțială a expunerii la atazanavir. Absorbția atazanavirului este dependentă de pH. Cu toate că nu s-au efectuat studii, se așteaptă rezultate similare și în cazul altor inhibitori de pompă de protoni. De aceea, IPP, incluzând rabeprazol, nu trebuie administrați concomitent cu atazanavir (vezi pct. 4.4).

Metotrexat

Raportările de caz, studiile de farmacocinetică publicate și analizele retrospective sugerează că utilizarea concomitentă a IPP cu metotrexat (în primul rând la doze mari, a se vedea informațiile de prescriere a metotrexatului) poate determina creșterea și prelungi nivelurile serice de metotrexat și/sau a metabolitului său – hidroximetotrexat. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii specifice de interacțiuni medicamentoase ale metotrexatului cu IPP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date referitoare la siguranța utilizării rabeprazolului în timpul sarcinii la om. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra fertilității sau asupra fătului, atribuite rabeprazolului sodic, cu toate că la șobolani s-a dovedit existența unui transfer redus fetoplacentar. Relitaz este contraindicat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă rabeprazolul sodic este excretat în laptele matern uman. Nu au fost efectuate studii la femeile care alăptează. Totuși, rabeprazolul sodic este excretat în secrețiile mamare la șobolan. De aceea, Relitaz nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Luând în considerare proprietățile farmacodinamice și profilul reacțiilor adverse, este puțin probabil ca Relitaz să determine afectarea capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă, totuși, starea de vigilență este modificată din cauza somnolenței, se recomandă evitarea condusului vehiculelor și folosirea utilajelor complexe.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul studiilor clinice controlate cu rabeprazol au fost cefalee, diaree, durere abdominală, astenie, flatulență, erupție cutanată tranzitorie și xerostomie. Majoritatea reacțiilor adverse din timpul studiilor clinice au fost ușoare sau moderate și tranzitorii. În timpul studiilor clinice și după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse. Frecvențele de apariție sunt definite: frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecție				
Tulburări hematologice și limfatic			neutropenie, leucopenie, trombocitopenie leucocitoză		
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate, ^{1,2}		
Tulburări metabolice și de nutriție			anorexie		hiponatremie, hipomagnezemie ⁴
Tulburări psihice	insomnie	nervozitate	depresie		confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli	somnolență			
Tulburări oculare			tulburări de vedere		
Tulburări vasculare					edem periferic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse, faringită, rinită	bronșită, sinuzită			
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație, flatulență, polipi ai glandelor fundice (benigni)	dispepsie, xerostomie, eructații	gastrită, stomatită, tulburări ale gustului		colită microscopică
Tulburări hepatobiliare			hepatită, icter, encefalopatie hepatică ³		

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată, eritem ²	prurit, hipersudorație, erupții buloase ²	eritem polimorf, necroliză epidermică toxică (NET) sindrom Stevens-Johnson (SSJ)	lupus eritematos cutanat subacut ⁴
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	durere nespecifică, durere dorsală	mialgie, crampe ale membrului inferior, artralgie, fractură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală ⁴			
Tulburări renale și ale căilor urinare		infecții ale tractului urinar	nefrită tubulointerstițială (cu o posibilă progresie către insuficiență renală)		
Tulburări ale aparatului genital și sânului					ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie, afecțiuni asemănătoare gripei	dureri toracice, frisoane, stare febrilă			
Investigații diagnostice		creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice ³	creștere a greutateii corporale		

¹ Include tumefacție facială, hipotensiune arterială și dispnee.

² Eritem, erupție buloasă și reacții de hipersensibilitate care, de obicei, au dispărut la întreruperea tratamentului.

³ S-au înregistrat rapoartări rare de encefalopatie hepatică la pacienți cu ciroză hepatică. În tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă, medicul prescriptor este sfătuit să manifeste precauție la inițierea tratamentului cu Relitaz (vezi pct. 4.4).

⁴ A se vedea atenționări și precauții speciale pentru utilizare (4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până în prezent, există date limitate asupra supradozajului intenționat sau accidental. Expunerea maximă atinsă nu a depășit 60 mg de două ori pe zi, sau 160 mg o dată pe zi. Efectele sunt, în general, minime, reprezentative pentru profilul cunoscut al reacțiilor adverse și reversibile, fără necesitatea intervenției medicale. Nu există antidot specific. Rabeprazolul sodic se leagă în proporție mare de proteinele sanguine și, de aceea, nu este eliminat prin dializă. Similar altor situații de supradozaj, tratamentul este simptomatic și trebuie instituite măsuri generale de suport ale funcțiilor organismului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: tract digestiv și metabolism, medicamente pentru tratamentul ulcerului gastro-duodenal și bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC04.

Mecanism de acțiune

Rabeprazolul sodic aparține clasei de compuși antisecretorii, substituenți de benzimidazol, care nu exercită proprietăți anticolinergice sau antihistaminice H₂ dar suprimă secreția gastrică acidă prin inhibarea specifică a enzimei H⁺/K⁺-ATP-ază (pompa acidă sau pompa de protoni). Efectul este dependent de doză și duce la inhibarea secreției acide bazale și stimulate, indiferent de natura stimulului. Studiile la animale au arătat că după administrare, rabeprazolul sodic dispare rapid din plasmă și mucoasa gastrică. Fiind o bază slabă, rabeprazolul se absoarbe rapid, indiferent de doză și se concentrează în mediul acid al celulelor parietale gastrice. Rabeprazolul este convertit în metabolit activ de tip sulfonamidic prin protonizare și reacționează cu cisteinele pompei de protoni.

Activitate antisecretorie

După administrarea orală a dozei de rabeprazol sodic de 20 mg, debutul efectului antisecretor apare după o oră, cu o valoare maximă în două până la patru ore. Inhibarea secreției acide bazale și celei stimulate de alimente la 23 ore după prima doză de rabeprazol sodic, este de 69% și, respectiv, 82%, iar durata inhibării este de până la 48 ore. Efectul inhibitor al rabeprazolului sodic asupra secreției acide crește ușor în cazul administrării de doze repetate, zilnic, atingând o inhibare stabilă după trei zile de tratament. La întreruperea administrării medicamentului, activitatea secretorie se normalizează într-o perioadă de 2 până la 3 zile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloace, inclusiv prin utilizarea de inhibitori de pompă de protoni cum este rabeprazol, determină creșterea numărului bacteriilor prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele cu *Salmonella*, *Campylobacter* și *Clostridium difficile*.

Efectele gastrinei serice

În studiile clinice, pacienții au utilizat doze zilnice unice de 10 sau 20 mg rabeprazol sodic, pentru o perioadă de până la 43 luni. Valorile serice ale gastrinei au crescut în primele 2 până la 8 săptămâni, reflectând efectele inhibitoare asupra secreției acide și au rămas stabile pe tot parcursul tratamentului. Valorile serice ale gastrinei au revenit la cele inițiale, de dinaintea tratamentului, de obicei într-o perioadă de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Probele de biopsie din zona antrului și fundului gastric de la peste 500 pacienți cărora li s-a administrat rabeprazol sau medicament de control, pe o durată de până la 8 săptămâni, nu au arătat modificări histologice ale celulelor parietale, modificări gastrice, prezență a gastritei atroifice, metaplazie intestinală sau distribuție a infecției cu *H. pylori*. La peste 250 pacienți, după 36 luni de terapie continuă, nu au fost observate modificări semnificative față de starea bazală.

Alte efecte

Până în prezent, nu au fost observate efecte ale rabeprazolului sodic asupra sistemelor nervos central (SNC), cardiovascular și respirator. Rabeprazolul sodic, administrat oral în doze de 20 mg, timp de 2 săptămâni, nu a prezentat efecte asupra funcției tiroidiene, metabolismului glucidic sau asupra concentrațiilor plasmatiche ale parathormonului, cortizolului, estrogenilor, testosteronului, prolactinei, colecistokininei, secretinei, glucagonului, hormonului foliculostimulant (FSH), hormonului luteinizant (LH), reninei, aldosteronului sau hormonului somatotrop.

Studiile la voluntari sănătoși au arătat că rabeprazolul sodic nu prezintă interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu amoxicilina. Rabeprazolul nu determină scăderea concentrațiilor plasmatiche de amoxicilină sau claritromicină, atunci când sunt administrate în asociere în terapia de eradicare a infecției cu *H. pylori* de la nivelul tractului gastro-intestinal superior.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii, gastrinemia crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA crește, pe baza scăderii acidității gastrice. Creșterea concentrației plasmatiche a CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Datele disponibile publicate sugerează ca tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie întrerupt într-un interval cuprins între 5 zile și 2 săptămâni înainte de măsurătorile CgA. Acest lucru permite ca valorile GCA, care pot fi în mod fals crescute în urma tratamentului cu IPP, să revină la nivelul de referință.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acest medicament la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acest medicament la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison, ulcerului duodenal și ulcerului gastric (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: Relitaz conține rabeprazol sodic, fiind disponibil sub forma farmaceutică de comprimat gastrorezistent. Această formă farmaceutică este necesară, deoarece rabeprazolul este inactivat în mediul acid. Absorbția rabeprazolului începe numai după ce comprimatul trece din stomac în intestin. Absorbția este rapidă, cu concentrații plasmatiche maxime de rabeprazol ce apar la aproximativ 3,5 ore de la administrarea unei doze de 20 mg. Concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) de rabeprazol și ASC

sunt liniare în intervalul de doze de 10 mg până la 40 mg. Biodisponibilitatea absolută în cazul administrării orale a unei doze de 20 mg (comparativ cu administrarea intravenoasă) este de aproximativ 52%, în mare parte din cauza metabolizării presistemice. În plus, biodisponibilitatea nu pare să crească în cazul administrării de dozerepetate. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ o oră (cu limite de la 0,7 până la 1,5 ore), iar clearance-ul total este estimat la 283 ± 98 ml/min. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic cu alimentele. Absorbția rabeprazolului sodic nu este afectată nici de alimente, nici de perioada zilei în care se face administrarea medicamentului.

Distribuție: rabeprazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 97%.

Metabolizare și eliminare: rabeprazolul sodic, similar altor inhibitori ai pompei de protoni (IPP), este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP450) hepatic. Studiile *in vitro* cu microzomi de ficat uman au arătat că rabeprazolul sodic este metabolizat de izoenzimele CYP450 (CYP2C19 și CYP3A4). În aceste studii, la concentrațiile plasmatică așteptate, rabeprazolul nici nu induce, nici nu inhibă CYP3A4; cu toate că studiile *in vitro* nu sunt întotdeauna predictive pentru activitatea *in vivo*, aceste date sugerează că nu se așteaptă interacțiuni între rabeprazol și ciclosporină. La om, metaboliții plasmatici principali sunt derivatul de tioeter (M1) și de acid carboxilic (M6), iar metaboliții minori, cu concentrații mai scăzute, sunt derivatul sulfonic (M2), demetiltioeter (M4) și conjugat cu acid mercapturic (M5). Numai metabolitul demetil (M3) prezintă o slabă activitate antisecretorie, dar nu este prezent în plasmă.

După administrarea orală a unei doze unice de rabeprazol sodic 20 mg, marcat cu ^{14}C , în urină nu a fost detectat medicament în formă nemodificată. Aproximativ 90% din doză a fost eliminată în urină, în principal sub forma a doi metaboliți: cel conjugat cu acidul mercapturic (M5) și derivatul de acid carboxilic (M6) și încă doi metaboliți neidentificați. Restul dozei a fost eliminat prin materiile fecale.

Sex: după administrarea unei doze unice de rabeprazol de 20 mg, nu au fost observate diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici dependente de sex, după ajustarea pentru greutate corporală și înălțime.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală stabilizată terapeutic, în fază terminală, care necesitau tratament de întreținere prin hemodializă (clearance-ul creatininei ≤ 5 ml/min/1,73 m²), parametrii rabeprazolului au fost foarte similari cu cei obținuți la voluntarii sănătoși. La acești pacienți, ASC și C_{\max} au fost cu 35% mai scăzute decât la voluntarii sănătoși. Timpul de înjumătățire mediu al rabeprazolului a fost de 0,82 ore la voluntarii sănătoși, de 0,95 ore la pacienți în timpul hemodializei și de 3,6 ore post dializă. Clearance-ul medicamentului la pacienții cu boli renale ce necesită dializă de întreținere a fost aproximativ dublu decât la voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică: după administrarea orală a unei doze unice de rabeprazol sodic 20 mg la pacienții cu insuficiență hepatică cronică ușoară până la moderată, valorile ASC s-au dublat, iar timpul de înjumătățire a crescut de 2-3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoși. Totuși, după administrarea dozei de 20 mg pe zi, timp de 7 zile, ASC a crescut numai de 1,5 ori, iar C_{\max} de numai 1,2 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică al rabeprazolului la pacienții cu insuficiență hepatică a fost de 12,3 ore, comparativ cu 2,1 ore la voluntarii sănătoși. Răspunsul farmacodinamic (controlul pH-ului gastric) la cele două grupe de pacienți a fost comparabil clinic.

Vârstnici: eliminarea rabeprazolului a fost oarecum scăzută la vârstnici. După 7 zile de administrare zilnică de rabeprazol sodic 20 mg, valorile ASC au fost aproximativ duble, C_{\max} a crescut cu 60% iar $T_{1/2}$ a crescut cu aproximativ 30%, comparativ cu voluntarii sănătoși. Totuși, nu s-a observat acumularea rabeprazolului.

Polimorfismul CYP2C19: după administrarea unei doze de rabeprazol de 20 mg pe zi, timp de 7 zile, metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19 au prezentat valori ale ASC și $T_{1/2}$ mai mari de aproximativ 1,9 ori și, respectiv, 1,6 ori față de metabolizatorii extensivi, în timp ce valoarea C_{max} a crescut numai cu 40%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele non-clinice au fost observate numai la expuneri suficient de mari față de expunerile terapeutice maxime la om, de aceea datele disponibile la animale nu au semnificație clinică la om.

Studiile de mutagenitate au oferit rezultate echivoce. Testele asupra liniilor celulare de limfom la șoarece au fost pozitive, în timp ce testele *in vivo* cu micronuclei și testele de reparație ADN *in vivo* și *in vitro* au fost negative. Studiile de carcinogenitate nu au prezentat riscuri deosebite pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Manitol
Oxid de magneziu (ușor)
Carbonat de sodiu anhidru
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Stearat de magneziu

Subînveliș:

Etilceluloză (min 8 mPa.s)
Oxid de magneziu (ușor)
Hidroxiopropilmetilceluloză (min 40 mPa.s).

Înveliș enteric:

Ftalat de hidroxiopropilmetilceluloză (40 mPa.s)
Monogliceride diacetilate
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se păstra la frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al

Mărimi de ambalaj: cutii cu blistere care conțin 7, 14, 28, 30, 56 sau 98 comprimate gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Reddy's Laboratories România S.R.L.

Str. Nicolae Caramfil nr. 71-73, etaj 5, spațiul 10, sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13031/2020/01-06

13032/2020/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI