

rabeprazol sódico

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Comprimido revestido 10 e 20mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

rabeprazol sódico

“Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

rabeprazol sódico comprimidos revestidos de 10 mg (cor-de-rosa), para liberação entérica, em embalagens com 14, 30 ou 60 comprimidos revestidos

rabeprazol sódico comprimidos revestidos de 20 mg (amarelo), para liberação entérica, em embalagens com 14, 28 ou 60 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

rabeprazol sódico 10 mg
(equivalente a 9,42 mg de rabeprazol)

Excipientes: hidróxido de cálcio, manitol, hiprolose, estearil fumarato de sódio, hipromelose, talco, álcool etílico, ftalato de hipromelose, dibutil sebacate, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, álcool etílico anidro, acetona e água purificada.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

rabeprazol sódico 20 mg
(equivalente a 18,85 mg de rabeprazol)

Excipientes: hidróxido de cálcio, manitol, hiprolose, estearil fumarato de sódio, hipromelose, talco, álcool etílico, ftalato de hipromelose, dibutil sebacate, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, álcool etílico anidro, acetona e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **rabeprazol sódico** é indicado para:

- tratamento de úlcera duodenal ativa, úlcera gástrica benigna ativa e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) sintomática, erosiva ou ulcerativa;
- tratamento em longo prazo da Doença do Refluxo Gastroesofágico (Tratamento de manutenção da DRGE);
- tratamento sintomático da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE sintomática);
- associado a antibacterianos apropriados para: erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com doença ulcerosa péptica ou gastrite crônica; tratamento de cicatrização e prevenção da recidiva de úlceras pépticas em pacientes com úlceras associadas ao *Helicobacter pylori*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Úlcera duodenal

A eficácia de rabeprazol no tratamento da úlcera duodenal foi estabelecida em 3 estudos. Nestes estudos foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais e que foram diagnosticados endoscopicamente com até 3 úlceras duodenais ativas. A eficácia primária avaliada foi a taxa de cicatrização das úlceras duodenais.

Úlcera gástrica

A eficácia de rabeprazol no tratamento da úlcera gástrica foi estabelecida em 3 estudos. Nestes estudos foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais e que foram diagnosticados endoscopicamente com até 3 úlceras gástricas ativas. A eficácia primária avaliada foi a taxa de cicatrização das úlceras gástricas.

Doença do refluxo gastroesofágico

A eficácia de rabeprazol no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) erosiva ou ulcerativa foi estabelecida em 3 estudos. Nestes estudos foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais e que apresentavam história de DRGE por pelo menos 3 meses antes do início do estudo e com evidência endoscópica de esofagite erosiva ou ulcerativa. A eficácia primária avaliada foi a taxa de cicatrização das erosões esofágicas ou ulcerativas a partir de acompanhamento endoscópico.

Manutenção da cicatrização de DRGE

A eficácia de rabeprazol na manutenção da cicatrização de DRGE erosivo ou ulcerativo foi estabelecida em dois estudos multicêntricos, duplo-cego, placebo, controlados. Nestes estudos com mesmo desenho, foram incluídos pacientes previamente diagnosticados com DRGE erosiva e/ou ulcerativa e que tiveram cicatrização demonstrada por avaliação endoscópica dentro de 90 dias antes da inclusão no estudo recebendo rabeprazol. A eficácia primária foi a contínua ausência de erosões esofágicas ou ulcerativas após acompanhamento endoscópico em pacientes com cicatrização prévia para DRGE.

Erradicação da *Helicobacter pylori*

A eficácia de rabeprazol em combinações com antimicrobianos para a erradicação da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em adultos com 18 anos ou mais foi estabelecida em dois estudos. Um dos estudos, o Estudo 604, mostrou que o rabeprazol junto com outros medicamentos foi eficaz em erradicar o *H. pylori*.

Outro estudo onde a erradicação de *H. pylori* foi o objetivo primário mostrou que as taxas de rabeprazol e omeprazol foram semelhantes (77% vs 75%). Os dois tratamentos foram terapeuticamente equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: O rabeprazol sódico pertence à classe dos compostos antissecretores, os benzimidazóis substituídos. O rabeprazol sódico suprime a secreção de ácido gástrico através da inibição específica da enzima $H^+/K^+-ATPase$, na superfície secretora da célula parietal gástrica.

Este sistema enzimático é considerado como uma bomba de ácido (prótons) e, assim, o rabeprazol sódico é classificado como um inibidor da bomba de prótons gástrica, bloqueando a etapa final da produção do ácido. Tal efeito é dependente da dose administrada do produto, levando à inibição da secreção ácida tanto basal como estimulada, independentemente do tipo de estímulo. O rabeprazol sódico é destituído de propriedades anticolinérgicas.

Os estudos pré-clínicos indicam que após sua administração, o rabeprazol sódico desaparece rapidamente do plasma e da mucosa gástrica.

Ação antissecretora: Após a administração oral de uma dose de 20 mg de rabeprazol sódico, sua ação antissecretora tem início dentro de 1 hora. Vinte e três horas após a administração da primeira dose verifica-se que a inibição da secreção ácida basal é de 69% e da secreção ácida estimulada pela ingestão de alimentos é de 82% e a duração da inibição prolonga-se por até 48 horas. A duração da ação farmacodinâmica é muito mais prolongada do que o suposto pelo valor da meia-vida farmacocinética do fármaco (aproximadamente 1 hora). Este efeito é devido, provavelmente, ao estabelecimento de ligação prolongada ao sistema enzimático parietal $H^+/K^+-ATPase$. O efeito inibidor do rabeprazol sódico aumenta ligeiramente com doses únicas diárias repetidas, alcançando o estado de equilíbrio de inibição após três dias. Quando a droga é descontinuada, a ação secretora normaliza-se dentro de 1 a 2 dias.

O *H. pylori* está associado à doença ácido-péptica, incluindo úlcera duodenal e úlcera gástrica, e representa o principal fator de contribuição para o desenvolvimento de gastrite e úlcera em tais pacientes. Evidência recente também sugere relação causal entre *H. pylori* e carcinoma gástrico.

O rabeprazol mostrou efeito bactericida sobre o *H. pylori* in vitro. A sua erradicação com rabeprazol sódico e antimicrobianos está associada a altas taxas de cicatrização das lesões mucosas. A experiência clínica a partir de estudos clínicos randomizados controlados indica que 20 mg de rabeprazol duas vezes ao dia, em combinação com dois antibióticos, isto é, claritromicina e amoxicilina ou claritromicina e metronidazol (administrados nas doses recomendadas) durante 1 semana, alcança erradicação >80% do *H. pylori* em pacientes com úlceras gastro-duodenais. Como esperado, houve tendência de taxas de erradicação significativamente menores em pacientes com isolados de *H. pylori* resistentes ao metronidazol ao início do tratamento e tendência para o desenvolvimento de resistência secundária. Consequentemente, a prevalência da resistência e diretrizes terapêuticas locais devem ser

levadas em conta na escolha de um regime terapêutico combinado para a erradicação da infecção por *H. pylori*. Além disso, em pacientes com infecção persistente, o desenvolvimento potencial de resistência secundária (em pacientes com cepas primárias susceptíveis) a um agente antibacteriano deve ser levado em conta ao considerar um novo esquema de retratamento.

Efeitos sobre a gastrina sérica: Nos estudos clínicos realizados com o produto, os pacientes foram tratados 1 vez ao dia com 10 ou 20 mg de rabeprazol sódico, durante um período de até 43 meses. Os níveis de gastrina sérica aumentaram durante as primeiras 2 a 8 semanas de tratamento, refletindo o efeito inibidor do produto sobre a secreção ácida e permaneceram estáveis enquanto o tratamento foi continuado. Em geral, os valores de gastrina retornaram aos níveis pré-tratamento em 1 a 2 semanas após a descontinuação da terapia.

Efeitos sobre as células do tipo enterocromafim (ECL):

- Estudo em ratos: Tumores carcinoides gástricos foram observados em um dos dois estudos de carcinogenicidade realizados durante 24 meses em ratos, mas não em estudo similar em camundongos. Tumores carcinoides gástricos e hiperplasia de células neuroendócrinas gástricas foram registrados em ratos fêmeas, em todos os níveis de dose. Em ratos machos houve hiperplasia mínima de células neuroendócrinas gástricas e não foram registrados casos de tumores carcinoides gástricos. Tem sido proposto que tal efeito sobre as células neuroendócrinas seja decorrente da hipergastrinemia secundária à hipocloridria prolongada e mantida durante o tratamento.

- Humanos: Foi realizada biópsia de antro e fundo gástrico de 500 pacientes tratados com rabeprazol ou tratamento comparativo, por um período de até 8 semanas, e não foram detectadas alterações na histologia das células ECL, no grau de gastrite, incidência de gastrite atrófica, metaplasia intestinal ou distribuição de infecção por *H. pylori*.

Em mais de 400 pacientes, tratados com rabeprazol sódico (10 ou 20 mg/dia) por até 1 ano, a incidência de hiperplasia nas células ECL foi baixa e comparável com a observada com omeprazol (20 mg/dia); nenhum paciente apresentou alterações adenomatóides ou tumores carcinoides como observado em ratos.

Outros efeitos: Não foram observados efeitos sistêmicos do rabeprazol sobre os sistemas nervoso central, cardiovascular ou respiratório. O rabeprazol sódico, administrado em doses orais de 20 mg durante 2 semanas, não exerceu efeito sobre a função tireoidiana, sobre o metabolismo dos carboidratos ou sobre os níveis circulantes de paratormônio, cortisol, estrogênio, testosterona, prolactina, glucagon, hormônio folículoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), renina, aldosterona ou hormônio somatotrófico.

Após a administração oral de uma dose de 10 mg ou de 20 mg de rabeprazol sódico, sua ação antissecretora tem início dentro de 1 hora.

Dados pré-clínicos de segurança

As principais alterações não neoplásicas estavam confinadas ao estômago, incluindo espessamento da mucosa, células principais eosinofílicas, gastropatia hiperplásica e hiperplasia de células neuroendócrinas na mucosa fúndica. Em geral, a incidência destas alterações estava relacionada com a dose e consistente com os efeitos farmacológicos antissecretórios e de hipergastrinemia esperados do tratamento crônico.

- Mutagenicidade

O rabeprazol não foi genotóxico no teste *in vitro* para aberração cromossômica em células CHL/IU, no teste *in vivo* de micronúcleo de camundongo e nos ensaios de síntese não programados de DNA *in vivo/ex vivo* e *in vitro* em hepatócitos de rato. O ensaio de mutação genética de CHO/HGPRT forneceu um resultado limítrofe. O teste de Ames forneceu resultados positivos e negativos em ensaios repetidos e o teste de linfoma de camundongo L5178Y foi positivo com ≥ 25 mcg/mL e negativo com 20 mcg/mL (27 vezes a $C_{\text{máx}}$ humana com base em mg/m²).

- Carcinogenicidade

Camundongo CD-1

Os estudos de carcinogenicidade conduzidos com rabeprazol sódico em camundongos CD-1 (22-24 meses) que receberam doses orais diárias de 2, 20 e 200 mg/kg (a dose mais alta foi reduzida para 100 mg/kg na semana 41 devido à alta mortalidade) não mostraram evidência de carcinogenicidade relacionada ao tratamento.

Ratos Fischer-344

Os estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos Fischer-344 (24 meses) que receberam doses orais de 2, 6 e 20 mg/kg não mostraram evidência de carcinogenicidade relacionada ao tratamento, mas foi registrada hiperplasia difusa e/ou nodular de células neuroendócrinas em machos e fêmeas tratados.

Ratos Sprague-Dawley

Em um estudo de carcinogenicidade de 24 meses, ratos Sprague-Dawley machos e fêmeas receberam por via oral doses diárias de 5, 15, 30 e 60 mg/kg e 5, 15, 30, 60 e 120 mg/kg, respectivamente. Neste estudo foram observados tumores carcinoides gástricos em todos os níveis de dose em fêmeas, mas não em machos. Adicionalmente, hiperplasia de célula neuroendócrina foi registrada em todas as doses em fêmeas, mas raramente foi observada nas duas doses mais altas em ratos machos.

Camundongos p53 (+/-)

Em um estudo de 28 semanas em camundongo heterozigoto p53 (+/-) foram administradas doses orais de 20, 60 ou 200 mg/kg/dia. Não houve indicação de resposta carcinogênica nos camundongos heterozigotos p53 (+/-).

- Fertilidade

A investigação do desempenho reprodutivo de ratos e do desenvolvimento reprodutivo da progênie em um estudo perinatal/pós-natal em duas gerações mostrou que doses intravenosas diárias de até 30 mg/kg não produziram efeitos adversos na fertilidade e na reprodução geral dos pais ou de suas proles.

Estudos em animais jovens

Em estudos com animais jovens (5, 25 e 150 mg/kg para um estudo de toxicidade oral de 5 semanas em rato jovem, com um período de recuperação de 13 semanas, e 3, 10 ou 30 mg/kg/dia para um estudo de toxicidade oral de 13 semanas no cão jovem, com um período de recuperação de 13 semanas) as observações foram comparáveis àquelas relatadas para animais adultos jovens. As alterações mediadas farmacologicamente, incluindo aumento dos níveis de gastrina sérica e alterações estomacais, foram observadas em todos os níveis de dose, tanto em ratos como em cães. Estas observações foram completamente reversíveis durante os períodos de recuperação de 13 semanas. Embora os pesos corporais e/ou os comprimentos da cabeça à nádega apresentassem diminuições mínimas durante o tratamento, não foram notados efeitos nos parâmetros do desenvolvimento em ratos ou cães jovens.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: rabeprazol sódico é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos para liberação entérica (gastroresistentes). Esta apresentação é necessária porque o rabeprazol sódico é ácido-lábil. Assim sendo, sua absorção tem início apenas depois que os comprimidos deixam o estômago. A absorção é rápida, alcançando níveis de pico plasmático aproximadamente 3,5 horas após a administração da dose de 20 mg de rabeprazol sódico. O pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) de rabeprazol sódico e ASC são lineares dentro de uma variação de dose de 10 a 40 mg. A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral de 20 mg (comparada com a administração intravenosa) é de aproximadamente 52%. A biodisponibilidade parece não sofrer aumento com a administração repetida da droga. Em indivíduos sãos, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 1 hora (variando de 0,7 a 1,5 horas) e a depuração corporal total é estimada em 3,8 mL/min/kg. Em pacientes com insuficiência hepática crônica, a ASC dobrou comparado aos voluntários sadios, refletindo a redução do efeito de primeira passagem, e houve aumento de 2 - 3 vezes na meia-vida. A absorção do rabeprazol sódico não é afetada pela hora do dia em que se administra a droga, nem por antiácidos. A administração de rabeprazol sódico com uma refeição de alta densidade lipídica pode retardar a absorção do rabeprazol sódico por até 4 horas ou mais; entretanto, a $C_{máx}$ e a extensão da absorção (ASC) não são alteradas.

Distribuição: Verifica-se que 97% do rabeprazol sódico administrado apresenta-se ligado às proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo e excreção:

- Humanos sadios: Após administração de rabeprazol sódico marcado (^{14}C) na dose única de 20 mg, não ocorreu eliminação da droga sob a forma inalterada através da urina. Aproximadamente 90% da dose foram eliminadas na urina essencialmente sob a forma de dois metabólitos: o ácido mercaptúrico conjugado (M5) e o ácido carboxílico (M6); dois metabólitos desconhecidos foram também encontrados nas espécies incluídas nos estudos toxicológicos. O restante da dose aplicada foi recuperado nas fezes. A recuperação total foi de 99,8%, o que traduz a baixa eliminação biliar dos metabólitos do rabeprazol sódico. O tioéter (M1) é o principal metabólito plasmático. O metabólito desmetilado (M3), o único que apresenta ação antissecretora, foi observado apenas em baixos níveis e em um único indivíduo após 80 mg de rabeprazol sódico.

- Disfunção renal: Em pacientes com insuficiência renal terminal estável necessitando de hemodiálise (depuração de creatinina $< 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), a disposição do rabeprazol sódico foi muito semelhante àquela dos voluntários sãos. Nestes pacientes a ASC e a $C_{\text{máx}}$ foram 35% menores que os parâmetros correspondentes em voluntários sãos. A meia-vida média do rabeprazol foi 0,82 h em voluntários sadios, 0,95 h em pacientes durante a hemodiálise e 3,6 h pós-diálise. A depuração do fármaco em pacientes com doença renal exigindo hemodiálise de manutenção foi aproximadamente o dobro daquela em voluntários sadios.

- Cirrose crônica compensada: Pacientes com cirrose crônica compensada foram tolerantes a 20 mg de rabeprazol sódico por dia, embora a ASC tenha quase dobrado e a $C_{\text{máx}}$ aumentado 50% comparado a indivíduos saudáveis de ambos os sexos.

- Disfunção hepática: Em pacientes com insuficiência hepática crônica leve a moderada, após dose única de 20 mg de rabeprazol, a ASC dobrou e houve aumento de 2-3 vezes na meia-vida comparado aos voluntários sadios. No entanto, após dose diária de 20 mg durante 7 dias, a ASC aumentou apenas 1,5 vezes e a $C_{\text{máx}}$ apenas 1,2 vezes. A meia-vida do rabeprazol em pacientes com insuficiência hepática foi 12,3 h comparado 2,1 h em voluntários sadios. A resposta farmacodinâmica (controle do pH gástrico) foi clinicamente comparável nos dois grupos.

- Polimorfismo do CYP2C19: Após uma dose diária de 20 mg por 7 dias, os metabolizadores fracos do CYP2C19 apresentaram ASC e meia-vida de aproximadamente 1,9 e 1,6 vezes respectivamente os parâmetros correspondentes dos metabolizadores extensos enquanto que a $C_{\text{máx}}$ aumentou em apenas 40%.

- Idosos: A eliminação do rabeprazol sódico diminuiu levemente nos pacientes idosos. Após 7 dias de administração de dose diária de 20 mg de rabeprazol sódico, a ASC quase duplicou e a $C_{\text{máx}}$ apresentou um acréscimo de 60% quando comparada com voluntários sadios jovens. Entretanto, não houve evidência de acúmulo da droga.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rabeprazol, aos benzimidazóis substituídos ou a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

O rabeprazol sódico é contraindicado durante a lactação. Quando a administração de rabeprazol sódico é indispensável, a amamentação deve ser interrompida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Malignidade preexistente

A resposta sintomática ao tratamento com rabeprazol sódico não exclui a presença de malignidade gástrica; portanto, antes de iniciar-se o tratamento, deve-se excluir tal possibilidade.

Engolir o comprimido sem mastigar

Os pacientes devem ser alertados para não mastigar ou triturar o comprimido, que deve ser deglutido inteiro.

Pacientes com disfunção hepática grave

Embora não tenham sido observados problemas significantes de segurança relacionados à droga em estudo de pacientes com disfunção hepática leve a moderada *versus* controles normais cruzados por idade e sexo, recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com rabeprazol sódico em pacientes com disfunção hepática grave.

A exposição ao rabeprazol sódico (ASC) em pacientes com disfunção hepática significativa é aproximadamente duas vezes maior que em paciente saudáveis.

Hipomagnesemia

Hipomagnesemia, sintomática e assintomática, tem sido raramente relatada em pacientes tratados com IBPs por pelo menos três meses, na maioria dos casos após um ano de terapia. Eventos adversos graves incluem tetania, arritmias e convulsões. Na maioria dos pacientes, o tratamento da hipomagnesemia requer reposição de magnésio e descontinuação do IBP.

Para os pacientes com expectativa de tratamento prolongado ou que tomam IBPs com medicamentos, tais como digoxina ou medicamentos que podem causar hipomagnesemia (por exemplo, diuréticos), os profissionais de saúde devem considerar o monitoramento dos níveis de magnésio antes do início do tratamento com IBP e periodicamente.

Fraturas

Estudos observacionais sugerem que o tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBPs) pode estar associado a um aumento do risco para fraturas do quadril, punho ou coluna relacionadas à osteoporose. O risco de fratura estava aumentado em pacientes que receberam tratamento com dose alta e por tempo prolongado (um ano ou mais) com IBPs.

Uso concomitante de rabeprazol com metotrexato

A literatura sugere que o uso concomitante de IBPs com metotrexato (principalmente em dose alta: veja a bula do metotrexato) pode elevar e prolongar os níveis séricos do metotrexato e/ou seu metabólito, causando, possivelmente, toxicidades relacionadas ao metotrexato. Em alguns pacientes pode-se considerar a suspensão temporária do IBP durante a administração de metotrexato em dose alta.

Clostridium difficile

O tratamento com inibidores da bomba de prótons pode aumentar, possivelmente, o risco de infecções gastrointestinais como aquelas causadas pelo *Clostridium difficile*.

Gravidez (Categoria B)

Os resultados dos estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos não evidenciaram diminuição da fertilidade ou dano fetal devido ao rabeprazol sódico, embora pequena transferência feto-placentária tenha sido detectada em ratos. Não foram realizados estudos adequados ou controlados em mulheres grávidas e a experiência pós-comercialização é limitada. Portanto, **rabeprazol sódico** não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios justifiquem o potencial risco ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

Não são conhecidos dados sobre a eliminação do rabeprazol sódico no leite humano, não tendo sido realizados estudos em mulheres durante o período de aleitamento. Entretanto, o rabeprazol sódico é eliminado através das secreções mamárias de ratos. Portanto, **rabeprazol sódico** não deve ser usado durante a amamentação. Quando a administração de rabeprazol sódico é indispensável, a amamentação deve ser interrompida.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Com base nas propriedades farmacodinâmicas e no perfil de eventos adversos em estudos clínicos, não é provável que **rabeprazol sódico** cause alteração do desempenho ao dirigir ou comprometa a habilidade de operar máquinas. No entanto, se o estado de alerta estiver alterado devido à sonolência, deve-se evitar dirigir ou operar máquinas complexas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sistema citocromo P450

O rabeprazol sódico, assim como outros compostos da classe dos inibidores da bomba de prótons (IBP), é metabolizado através do sistema hepático de metabolização de medicamentos do citocromo P450 (CYP450). Mais especificamente, estudos in vitro com microsomas hepáticos humanos indicaram que o rabeprazol sódico é metabolizado através das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4.

Estudos desenvolvidos em indivíduos sãos demonstraram que o rabeprazol sódico não sofre interações farmacocinéticas ou clinicamente significativas com outros fármacos metabolizados por este sistema, como varfarina, fenitoína, teofilina ou diazepam (independente do fato do indivíduo ser metabolizador extensivo ou fraco de diazepam).

Terapia combinada com antimicrobianos - 16 voluntários sadios receberam 20 mg de rabeprazol sódico, 1000 mg de amoxicilina, 500 mg de claritromicina ou a combinação dos três, rabeprazol, amoxicilina e claritromicina (RAC) em um estudo cruzado de quatro vias. A ASC e a $C_{\text{máx}}$ da claritromicina e amoxicilina foram similares durante o tratamento combinado quando comparado a monoterapia. A ASC e a $C_{\text{máx}}$ do rabeprazol aumentaram 11% e 34% e a ASC e a $C_{\text{máx}}$ da 14-hidróxiclaritromicina (metabólito ativo da claritromicina) aumentaram 42% e 46% durante o tratamento combinado comparado a valores obtidos durante a monoterapia. Este aumento na exposição ao rabeprazol e a 14-hidróxi-claritromicina não é considerado clinicamente significativo.

Interação referente à inibição da secreção do ácido gástrico

O rabeprazol sódico produz uma inibição profunda e de longa duração da secreção gástrica ácida. Podem ocorrer interações com compostos cuja absorção é dependente do pH. Mais especificamente, em indivíduos normais, a coadministração de rabeprazol sódico resulta em 33% de diminuição dos níveis de cetoconazol e 22% de aumento dos níveis de vale da digoxina. Portanto, cada paciente deve ser monitorado para se determinar se há necessidade de ajuste da dose quando digoxina, cetoconazol ou outros fármacos cuja absorção é dependente do pH forem administrados concomitantemente com rabeprazol sódico. As concentrações plasmáticas de rabeprazol e do metabólito ativo da claritromicina são aumentados em 24% e 50% respectivamente, durante a administração concomitante. Esta interação é útil durante a erradicação do *H.pylori*.

Antiácidos

Nos estudos clínicos realizados com o uso concomitante de rabeprazol sódico e antiácidos e particularmente em um estudo farmacocinético específico, desenhado com o objetivo de caracterizar a interação de rabeprazol sódico e antiácidos, não foi detectada qualquer interação clinicamente significativa com hidróxido de alumínio em gel ou hidróxido de magnésio.

Atazanavir

A coadministração de atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg com omeprazol (40 mg - uma vez ao dia) ou atazanavir 400 mg com lansoprazol (60 mg - uma vez ao dia) em voluntários saudáveis resultou em uma redução substancial na exposição de atazanavir. A absorção de atazanavir é dependente do pH. Embora a coadministração com rabeprazol não tenha sido estudada, resultados similares são esperados com outros inibidores da bomba prótons. Então, os inibidores da bomba de prótons, incluindo o rabeprazol, não devem ser coadministrados com atazanavir.

Alimentos

Não foi observada interação clinicamente relevante com alimentos em um estudo clínico japonês usando refeições de baixa densidade lipídica. A administração de rabeprazol sódico com uma refeição de alta densidade lipídica pode retardar a absorção em até 4 horas ou mais; entretanto, a $C_{\text{máx}}$ e a extensão da absorção (ASC) não são alteradas.

Ciclosporina

Incubações *in vitro* empregando microsomas hepáticos humanos indicaram que o rabeprazol inibe o metabolismo da ciclosporina com um IC_{50} de 62 micromolar, concentração mais que 50 vezes maior que a $C_{\text{máx}}$ de voluntários sadios após a administração de 20 mg de rabeprazol sódico durante 14 dias. Este grau de inibição é similar ao do omeprazol em concentrações equivalentes.

Metotrexato

Relatos de caso, estudos publicados de farmacocinética na população e análises retrospectivas sugerem que a administração concomitante de IBPs e metotrexato (principalmente em dose alta; veja a bula do metotrexato) pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seu metabólito hidroximetotrexato. No entanto, não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com IBPs.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura entre 15°C e 30°C. Proteger da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em embalagem original.

Características físicas e organolépticas

rabeprazol sódico 10 mg: comprimido revestido rosa, circular e biconvexo

rabeprazol sódico 20 mg: comprimido revestido amarelo, circular e biconvexo

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O horário do dia não demonstrou apresentar qualquer efeito significativo na atividade do rabeprazol sódico.

Úlcera Duodenal Ativa e Úlcera Gástrica Benigna Ativa: A dose oral recomendada é de 1 comprimido de 20 mg, uma vez ao dia, pela manhã. Alguns pacientes com úlcera duodenal ativa podem responder a 1 comprimido de 10 mg, uma vez ao dia, pela manhã.

A maioria dos pacientes com úlcera duodenal ativa apresenta cicatrização dentro de 4 semanas. Entretanto, para alguns pacientes podem ser necessárias 4 semanas adicionais de tratamento para se obter cicatrização completa. A maioria dos pacientes com úlcera gástrica benigna ativa apresenta cicatrização dentro de 6 semanas. Entretanto, para alguns pacientes podem ser necessárias 6 semanas adicionais de tratamento para se obter cicatrização completa.

Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), Erosiva ou Ulcerativa: A dose oral recomendada para este quadro é de 1 comprimido de 20 mg, uma vez ao dia, durante 4 a 8 semanas.

Tratamento em longo prazo da Doença de Refluxo Gastroesofágico (Tratamento de manutenção da DRGE):

Para o tratamento em longo prazo, pode ser usada a dose de manutenção de 10 mg ou 20 mg de **rabeprazol sódico** uma vez ao dia, dependendo da resposta do paciente.

Tratamento sintomático da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE sintomática): 10 ou 20 mg uma vez ao dia em pacientes sem esofagite. Se o controle dos sintomas não for obtido após 4 semanas, o paciente deve ser reavaliado. Após a resolução dos sintomas, o controle subsequente dos sintomas pode ser obtido usando 10 mg de **rabeprazol sódico** uma vez ao dia quando necessário.

Erradicação do *H.pylori*: Pacientes com úlcera gastroduodenal ou gastrite crônica causada por *H.pylori* devem ser tratados com combinação apropriada de antibióticos, a critério médico, administrada por 7 dias. Por exemplo:

- **rabeprazol sódico** 20 mg duas vezes ao dia + 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia e 1 g de amoxicilina duas vezes ao dia ou

- **rabeprazol sódico** 20 mg duas vezes ao dia + 500 mg de claritromicina e 400 mg de metronidazol duas vezes ao dia.

Os melhores resultados para a erradicação, que excedem 90%, são obtidos quando o rabeprazol é usado em combinação com claritromicina e amoxicilina.

A erradicação do *H.pylori* com qualquer dos esquemas anteriores resultou em cicatrização das úlceras duodenais ou gástricas sem necessidade de tratamento contínuo da úlcera.

Para as indicações com tratamento uma vez ao dia, os comprimidos de **rabeprazol sódico** devem ser ingeridos pela manhã, antes do desjejum. Embora nem a hora do dia, nem a ingestão de alimentos tenham demonstrado qualquer efeito sobre a atividade do rabeprazol sódico, este esquema posológico facilita a aderência ao tratamento. Nos estudos clínicos realizados, antiácidos foram administrados, quando necessário, concomitantemente com **rabeprazol sódico** e em um estudo especificamente desenhado não foi observada qualquer interação com antiácidos líquidos.

O horário do dia não demonstrou apresentar qualquer efeito significativo na atividade do rabeprazol sódico.

Para a erradicação do *H.pylori*, **rabeprazol sódico** em combinação com dois antibióticos adequados, deve ser tomado duas vezes ao dia.

Os pacientes devem ser alertados para não mastigar ou triturar o comprimido, mas sim degluti-lo inteiro.

Disfunção renal e hepática: Não são necessários ajustes das doses para pacientes com disfunção renal.

Pacientes com disfunção hepática leve a moderada apresentam maior exposição ao rabeprazol sódico em uma dose conhecida do que pacientes saudáveis.

Deve-se ter cautela com pacientes com disfunção hepática grave.

Idosos: Não é necessário ajuste da dose em idosos.

A eliminação do rabeprazol sódico diminuiu levemente nos pacientes idosos. Após 7 dias de administração de dose diária de 20 mg de rabeprazol sódico, a ASC quase duplicou e a $C_{\text{máx}}$ apresentou um acréscimo de 60% quando comparada com voluntários sadios jovens. Entretanto, não houve evidência de acúmulo da droga.

Uso em crianças: **rabeprazol sódico** não é recomendado para crianças uma vez que não há experiência com seu uso neste grupo de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

O rabeprazol sódico foi bem tolerado durante os ensaios clínicos realizados. Os eventos adversos observados foram geralmente leves/moderados e transitórios. Os eventos adversos mais frequentes (incidência $\geq 5\%$) foram cefaleia, diarreia e náusea. Outros eventos adversos (incidência $< 5\%$ e $\geq 2\%$) foram rinite, dor abdominal, astenia, flatulência, faringite, vômitos, dores inespecíficas ou nas costas, vertigem, síndrome gripal, infecção, tosse, constipação e insônia. Os eventos adversos menos frequentes (incidência $\leq 1\%$) foram erupção cutânea, mialgia, dor no peito, sensação de secura na boca, dispepsia, nervosismo, sonolência, bronquite, sinusite, calafrios, eructação, câibras nas pernas, infecção no trato urinário, artralgia e febre.

Em casos isolados foram relatados anorexia, gastrite, ganho de peso, depressão, prurido, distúrbios da visão ou paladar, estomatite, sudorese e leucocitose. Entretanto, somente cefaleias, diarreia, dor abdominal, astenia, flatulência, erupção cutânea e sensação de secura na boca foram associadas ao uso de rabeprazol sódico.

Experiência Pós-comercialização

Houve relatos de aumento de enzimas hepáticas e, raramente, de hepatite e icterícia. Em pacientes com cirrose de base foram relatados casos raros de encefalopatia hepática. Hipomagnesemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, reações bolhosas ou erupções cutâneas urticariformes, reações alérgicas sistêmicas agudas, mialgia e artralgia também foram raramente relatadas.

Houve relatos muito raros de nefrite intersticial, ginecomastia, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson. Não houve qualquer outra anormalidade notável nos valores laboratoriais relacionados ao tratamento com rabeprazol sódico.

Houve relatos pós-comercialização de fraturas ósseas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Dados de estudos em animais

As doses letais de rabeprazol sódico após administração de dose única por via oral excedem a 1000 mg/kg em camundongos, 1300 mg/kg em ratos e 2000 mg/kg em cães, representando aproximadamente 2500 a 5000 vezes a

dose humana (20 mg/dia), e por via intravenosa excedem a 200 mg/kg em camundongos e 150 mg/kg em ratos. Os níveis de pico plasmático em animais são 8 a 37 vezes a concentração de pico no homem ($C_{\text{máx}} = 427 \text{ ng/mL}$) após a primeira dose oral de 100 mg/kg para camundongos, 25 mg/kg em cães e 300 mg/kg em ratos.

Sintomas

A experiência com superdosagem deliberada ou acidental é limitada. Não houve experiência com doses muito altas de rabeprazol. Alguns relatos de superdosagem acidental com comprimidos revestidos para liberação entérica de rabeprazol foram recebidos. Não houve sinais ou sintomas clínicos associados a nenhum destes relatos de superdosagem.

Tratamento

Nenhum antídoto específico é conhecido. O rabeprazol sódico é extensivamente ligado às proteínas plasmáticas e, portanto, não é facilmente dialisável. Como em qualquer caso de superdose, o tratamento deve ser sintomático enquanto medidas gerais de suporte são adotadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0474

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/09/2014

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Lek Pharmaceuticals d.d.

Liubliana – Eslovênia



Histórico de Alteração da Bula - Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2013	0568269/13-0	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Versão Inicial	VPS 01	- comprimido revestido 10mg: com 14 comprimidos. - comprimido revestido 20mg: com 14 ou 28 comprimidos.
12/09/2014	Não se aplica	Notificação de Alteração de Bula – RDC 60	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Dizeres legais	VPS 02	- comprimido revestido 10mg: com 14 comprimidos. - comprimido revestido 20mg: com 14 ou 28 comprimidos.