

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Iniparet®

rabeprazol sódico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Iniparet® comprimidos revestidos de 10 mg, para liberação entérica, em embalagem com 14 comprimidos revestidos.

Iniparet® comprimidos revestidos de 20 mg, para liberação entérica, em embalagem com 14 e 28 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 q.s.p. 1 comprimido revestido

(hidróxido de cálcio, manitol, hiprolose, estearilfumarato de sódio, hipromelose, talco, ftalato de hipromelose, dibutil sebacate, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio).

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

rabeprazol sódico 20 mg

(equivalente a 18,85 mg de rabeprazol)

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(hidróxido de cálcio, manitol, hiprolose, estearilfumarato de sódio, hipromelose, talco, ftalato de hipromelose, dibutil sebacate, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Iniparet® 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 análise primária de eficácia foi a taxa de cicatrização das úlceras duodenais.

Úlcera gástrica

A eficácia de rabeprazol no tratamento da úlcera gástrica foi estabelecido 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 análise primária de eficácia 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 análise primária de eficácia 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 erosiva ou ulcerativa foi estabelecida em 2 estudos multicêntricos, duplo-cego, placebo, controlados. Nestes estudos com mesmo desenho, pacientes previamente diagnosticados com DRGE erosiva e/ou ulcerativa e que tiveram cicatrização demonstrada por avaliação endoscópica dentro de 90 dias antes da inclusão do início do estudo receberam rabeprazol. A variável de 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, demonstrou que o rabeprazol junto com outros medicamentos foi eficaz em erradicar o *H. pylori*.

O outro estudo onde a erradicação de *H. pylori* foi o objetivo primário demonstrou 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, levando à inibição da secreção ácida tanto basal como estimulada, independentemente do tipo de estímulo.

O rabeprazol sódico não exhibe propriedades anticolinérgicas.

Efeito farmacodinâmico.

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 de rabeprazol sódico 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 na secreção ácida aumenta ligeiramente com doses únicas diárias repetidas, alcançando o estado de equilíbrio de inibição após 3 dias. Quando o medicamento é descontinuado, 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 de *H. pylori* 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, por exemplo, 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 informação local da prevalência da resistência e diretrizes terapêuticas locais devem ser levadas em conta na escolha de um regime terapêutico combinado apropriado para a terapia de erradicação de *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 regime de re-tratamento.

Efeitos sobre a gastrina sérica: Nos estudos clínicos, 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. Os valores de gastrina retornaram aos níveis pré-tratamento usualmente em 1 a 2 semanas após a descontinuação da terapia.

Efeitos sobre as células do tipo enterocromafim (ECL):

- Ratos: Tumores carcinóides gástricos foram observados em um dos dois estudos de carcinogenicidade realizados durante 24 meses em ratos, mas não em estudo similar em camundongos. Tumores carcinóides 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 e não foram registrados casos de tumores carcinóides gástricos.
- Humanos: A biópsia de antro e fundo de estômago de 500 pacientes tratados com rabeprazol sódico ou tratamento comparativo, por um período de até 8 semanas, não detectaram alterações consistentes na histologia das células ECL, 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 carcinóides como observado em ratos.

Outros efeitos: Até o momento não foram observados efeitos sistêmicos do rabeprazol sódico nos 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 folículo estimulante (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 anti-secretora 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, estas alterações estavam relacionadas com a dose em incidência e consistentes com os efeitos farmacológicos antissecretores 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 tk foi positivo com ≥ 25 mcg/mL e negativo com 20 mcg/mL (27 vezes a $C_{m\acute{a}x}$ 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 diárias 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 ratos 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 em animais jovens (5, 25 e 150 mg/kg administrados oralmente em ratos jovens, por 5 semanas, e 3, 10 ou 30 mg/kg/dia em cães jovens, por 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 ($C_{\text{máx}}$) 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%. Além disso a biodisponibilidade parece não sofrer aumento com a administração repetida. 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 plasmática. A absorção do rabeprazol sódico não é afetada significativamente pela hora do dia em que se administra o medicamento, 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 $C_{\text{máx}}$ e a extensão da absorção (ASC) não são alteradas.

Distribuição: 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 oral de 20 mg, não ocorreu eliminação do medicamento sob a forma inalterada através da urina. Aproximadamente 90% da dose foi eliminada 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 metabólito ativo, 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 $C_{máx}$ 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 saudáveis. No entanto, após dose diária de 20 mg durante 7 dias, a ASC aumentou apenas 1,5 vezes e a $C_{máx}$ apenas 1,2 vezes. A meia-vida do rabeprazol em pacientes com insuficiência hepática foi 12,3 h comparado 2,1 h em voluntários saudáveis. 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ apresentou um acréscimo de 60% quando comparada com voluntários saudáveis jovens. Entretanto, não houve evidência de acúmulo de rabeprazol sódico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Iniparet® 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.

Engolir o comprimido sem mastigar

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

Pacientes com insuficiência hepática grave

Embora não tenham sido observados problemas significativos de segurança relacionados ao medicamento em estudo de pacientes com insuficiência hepática leve a moderada *versus* controles normais cruzados por idade e sexo após administração de comprimidos de 20 mg de liberação entérica, recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com rabeprazol sódico em pacientes com disfunção hepática grave.

A exposição ao rabeprazol sódico (ASC) após administração de comprimidos de 20 mg de liberação entérica 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 inibidores da bomba de prótons (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, pulso 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*.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) tem sido relatado com o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs). Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhadas de artralgia, o paciente deve procurar ajuda médica imediatamente e o profissional da saúde deve considerar descontinuar o rabeprazol. A ocorrência de LECS com tratamento prévio com IBPs pode aumentar o risco de LECS com outros IBPs.

Pólipos em glândulas fúndicas

O uso prolongado de IBPs incluindo rabeprazol, parece estar associado a um risco aumentado de pólipos em glândulas fúndicas. A maioria dos pólipos em glândulas fúndicas é assintomática. Pacientes com pólipos grandes ou ulcerados podem estar sob risco de sangramento gastrointestinal ou bloqueio do intestino delgado. Utilize a menor dose e o menor tempo de terapia com IBPs apropriados à condição a ser tratada.

Gravidez (Categoria B)

Os 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 muito limitada. O **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 materno humano, e não existem estudos realizados 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 administrado 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 em indivíduos saudáveis demonstraram que o rabeprazol sódico não sofre interações farmacocinéticas ou clinicamente significativas com varfarina, fenitoína, teofilina ou diazepam (independente do fato do indivíduo ser metabolizador extensivo ou fraco de diazepam) que são metabolizados pelo sistema CYP450.

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 $C_{m\acute{a}x}$ da claritromicina e amoxicilina foram similares durante o tratamento combinado quando comparado a monoterapia. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ do rabeprazol aumentaram 11% e 34% e a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ 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 significante.

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 30% de diminuição dos níveis de cetoconazol e 22% de aumento dos níveis de vale da digoxina. Portanto, pacientes podem precisar ser monitorados para determinar se um ajuste de dose é necessário quando digoxina, cetoconazol ou outros fármacos cuja absorção é dependente do pH são administrados concomitantemente com rabeprazol sódico.

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.

Antiácidos

Nos estudos clínicos, antiácidos foram administrados concomitantemente com rabeprazol sódico quando necessário e em um estudo farmacocinético específico desenhado para caracterizar esta interação. Não foi observado qualquer interação clinicamente significativa com hidróxido de alumínio em gel ou hidróxido de magnésio.

Alimentos

Em adultos, 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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.

Clopidogrel

A administração concomitante de rabeprazol e clopidogrel em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao metabólito ativo do clopidogrel. Não é necessário ajuste da dose de clopidogrel quando administrado com uma dose aprovada de rabeprazol.

Interferência em testes laboratoriais

Diminuições na acidez gástrica induzidas por IBP podem levar a aumentos nos níveis séricos de cromogranina. A (CgA), podendo levar a interpretações errôneas de resultados laboratoriais em investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, interromper temporariamente o tratamento com Iniparet pelo menos 14 dias antes da avaliação dos níveis de CgA e considere a repetição do teste se os níveis iniciais de CgA estiverem altos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 - 30°C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Iniparet® 10 mg: comprimido revestido rosa e circular.

Iniparet® 20 mg: comprimido revestido amarelo e circular.

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. 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. 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 **Iniparet®** uma vez ao dia, dependendo da resposta do paciente.

Tratamento sintomático da doença de 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 **Iniparet®** 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:

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

- **Iniparet®** 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 **Iniparet®** 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 **Iniparet®** e em um estudo especificamente desenhado não foi observada qualquer interação com antiácidos líquidos.

Para a erradicação do *H.pylori*, **Iniparet®** 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 apresentaram maior exposição ao rabeprazol sódico em uma dose conhecida em comparação com 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 $C_{máx}$ apresentou um acréscimo de 60% quando comparada com voluntários sadios jovens. Entretanto, não houve evidência de acúmulo do medicamento.

Uso em crianças: Iniparet® 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

Ao longo desta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de rabeprazol com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com rabeprazol não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

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 durante os ensaios clínicos (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, edema periférico, 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 observados 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 associados ao uso de rabeprazol sódico.

Experiência Pós-comercialização

Além das reações adversas reportadas durante estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização.

Foram notificados eritema, reações bolhosas raras, reações alérgicas sistêmicas agudas, por exemplo, edema facial, hipotensão e dispneia em pacientes tratados com Iniparet que, em geral desapareceram após descontinuação da terapêutica.

Hipomagnesemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia também foram raramente relatadas.

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.

Houve relatos muito raros de nefrite intersticial, ginecomastia, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson.

Houve relatos pós-comercialização de fraturas ósseas lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) e pólipos em glândulas fúndicas (vide “Advertências e precauções”).

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 recomendada (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 ($C_{\text{máx}} = 427$ ng/mL) após a primeira dose oral de 100 mg/kg para camundongos, 25 mg/kg em cães e 300 mg/kg em ratos.

Sinais e 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. Nenhum antídoto específico para o rabeprazol é conhecido. O rabeprazol se liga extensivamente às proteínas e não é facilmente dialisável. Em caso de superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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.: 1.0047.0524

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/08/2018

Fabricado por:

Lek Pharmaceuticals d.d.

Ljubljana - Eslovênia

Embalado por:

Lek Pharmaceuticals d.d.

Lendava - Eslovênia

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

Comercializado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Taboão da Serra – São Paulo

SAC 0800 724 6522

Indústria Brasileira

