

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG  
Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 10 mg comprimidos gastrorresistentes: un comprimido contiene 10 mg de rabeprazol sódico, equivalente a 9,42 mg de rabeprazol.

Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 20 mg comprimidos gastrorresistentes: un comprimido contiene 20 mg de rabeprazol sódico, equivalente a 18,85 mg de rabeprazol.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 10 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimido recubierto de color rosa, biconvexo

Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 20 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimido recubierto de color amarillo, biconvexo

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol comprimidos está indicado en el tratamiento:

- de la úlcera duodenal activa
- de la úlcera gástrica activa benigna
- de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática erosiva o ulcerativa (ERGE)
- a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (tratamiento de mantenimiento de la ERGE)
- sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática)
- del síndrome de Zollinger-Ellison
- combinado con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados para la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica (ver sección 4.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

**Adultos/ancianos:**

*Úlcera Duodenal Activa y Úlcera Gástrica Activa Benigna:*

La dosis oral recomendada tanto para la úlcera duodenal activa como la úlcera gástrica activa benigna es de 20 mg administrados una vez al día por la mañana.

La mayoría de los pacientes con úlcera duodenal activa consiguen la cicatrización en un período de cuatro semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un período adicional de cuatro semanas de tratamiento para conseguir la cicatrización. La mayoría de los pacientes con úlcera gástrica activa benigna consiguen la cicatrización en un período de seis semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un período adicional de seis semanas de tratamiento para conseguir la cicatrización.

*Reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (ERGE):*

La dosis oral recomendada en esta condición es de 20 mg una vez al día durante un período de cuatro a ocho semanas.

*Tratamiento a largo plazo del reflujo gastroesofágico (mantenimiento de la ERGE):*

Para el tratamiento a largo plazo, se pueden utilizar como dosis de mantenimiento, dependiendo de la respuesta del paciente, o un comprimido de Rabeprazol 20 mg o un comprimido de Rabeprazol 10 mg una vez al día.

*Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática):*

10 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si el control de los síntomas no se alcanza durante las 4 semanas de tratamiento el paciente deberá someterse a revisión. Una vez los síntomas hayan desaparecido, puede controlarse su reaparición con otro régimen de 10 mg al día según se requiera.

*Síndrome de Zollinger-Ellison:*

La dosis inicial recomendada para adultos es 60 mg una vez al día. La dosis puede ajustarse hasta 120 mg/día basándose en las necesidades individuales del paciente. Se pueden administrar en una única toma diaria, dosis de hasta 100 mg/día. Podrían ser necesarias dosis divididas de 60 mg dos veces al día, para la dosis de 120 mg. El tratamiento deberá continuar durante tanto tiempo como esté indicado clínicamente.

*Erradicación de H. pylori:*

Pacientes con infección por H. pylori deben tratarse con una terapia de erradicación. Se recomienda la siguiente combinación administrada durante 7 días: Rabeprazol 20 mg dos veces al día + claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1 g dos veces al día.

Para las indicaciones que requieren tratamiento una vez al día los comprimidos de Rabeprazol deberán administrarse por la mañana, antes de ingerir alimentos; y aunque ni la hora del día, ni la ingesta de alimentos han tenido efectos sobre la actividad de rabeprazol sódico, este régimen facilitará el cumplimiento con la terapia.

Se debe advertir a los pacientes que los comprimidos de Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals deben tragarse enteros, sin masticarlos ni triturarlos.

*Deterioro renal y hepático:*

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal o hepático.

Véase la sección 4.4 para el uso de Rabeprazol en el tratamiento de pacientes con alteración hepática severa.

#### ***Niños:***

Rabeprazol no está recomendado para uso en niños, al no existir experiencia en este grupo de pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

Rabeprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a rabeprazol sódico, a los compuestos benzimidazólicos sustituidos o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación. Rabeprazol está contraindicado en el embarazo o durante la lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La respuesta sintomática al tratamiento con rabeprazol sódico no excluye la presencia de un proceso gástrico o esofágico maligno, por lo que deberá descartarse esta posibilidad antes de instaurar el tratamiento con Rabeprazol.

Los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración (particularmente aquellos que son tratados durante más de un año) deberían ser revisados regularmente.

No se puede descartar un riesgo de reacciones cruzadas de hipersensibilidad con otros inhibidores de la bomba de protones o benzimidazoles sustituidos.

Se debería advertir a los pacientes que los comprimidos de Rabeprazol deben tragarse enteros, sin masticarlos ni triturarlos.

Rabeprazol no está recomendado en niños, al no existir experiencia en este grupo de pacientes.

Ha habido informes de discrasias sanguíneas (trombocitopenia y neutropenia) durante el periodo de post comercialización. En la mayoría de los casos en los que no se pudo identificar una etiología alternativa, los acontecimientos no fueron complicados y se resolvieron con la interrupción del rabeprazol.

En ensayos clínicos se observaron anomalías en las enzimas hepáticas, registrándose también después de la autorización de comercialización. En la mayoría de los casos en los que no se pudo identificar una etiología alternativa, los acontecimientos no fueron complicados y se resolvieron con la interrupción del rabeprazol.

No se han observado problemas de seguridad significativos relacionados con el medicamento en un estudio de pacientes con deterioro hepático de leve a moderado frente a un grupo normal utilizado como control con características similares de edad y sexo. Sin embargo, dado que no hay datos clínicos sobre el uso de rabeprazol en pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda cautela al prescribir el tratamiento con rabeprazol por vez primera a estos pacientes.

No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con rabeprazol (ver sección 4.5)

## **Hipomagnesemia**

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como Rabeprazol sódico durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP. Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

## **Riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

## **Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)**

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentes de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

## **Interferencia con pruebas de laboratorio**

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Rabeprazol Mylan Pharmaceuticals se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Rabeprazol sódico produce una intensa y prolongada inhibición de la secreción de ácido gástrico. Se podría producir una interacción con compuestos cuya absorción depende del pH. La administración concomitante de rabeprazol sódico con ketoconazol ó itraconazol puede disminuir significativamente los niveles plasmáticos del antifúngico. Podría ser necesaria, por tanto, la monitorización de los pacientes para determinar si se requiere un ajuste de la dosis cuando se administren ketoconazol ó itraconazol conjuntamente con Rabeprazol.

En ensayos clínicos se han administrado antiácidos concomitantemente con Rabeprazol sin que se haya observado interacción alguna con antiácidos líquidos en un ensayo específico de interacción fármaco-fármaco.

La administración concomitante en voluntarios sanos de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazol (40 mg una vez al día) o atazanavir 400 mg con lansoprazol (60 mg una vez al día), resultó en una reducción sustancial en la exposición de atazanavir. La absorción de atazanavir es pH dependiente. Aunque no se ha estudiado, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones, incluyendo rabeprazol, no deben ser administrados concomitantemente con atazanavir (ver sección 4.4).

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Embarazo:*

No hay datos sobre la seguridad de rabeprazol en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos no se ha observado deterioro de la fertilidad o daño fetal a causa de rabeprazol sódico, aunque se produce una baja transferencia feto-placentaria en ratas. Rabeprazol está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

##### *Lactancia:*

Se desconoce si rabeprazol sódico es excretado a través de la leche materna. No se han realizado estudios de mujeres en período de lactancia. Sin embargo, se ha detectado la presencia de rabeprazol sódico en las secreciones mamarias de rata. Rabeprazol no debe ser utilizado, por tanto, durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en las propiedades farmacodinámicas y en el perfil de reacciones adversas, es poco probable que rabeprazol altere la capacidad de conducción o las habilidades para manejar maquinaria. No obstante, si el estado de alerta resultara alterado a causa de somnolencia, se recomienda evitar la conducción y el manejo de máquinas complejas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos con rabeprazol fueron cefalea, diarrea, dolor abdominal, astenia, flatulencia, erupción y sequedad de boca. La mayoría de los efectos adversos observados durante los estudios clínicos fueron leves o moderados en su gravedad y de carácter transitorio. Las reacciones adversas que se han notificado en más de un caso aislado se muestran a continuación por órganos y sistemas y frecuencia.

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias están definidas como: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), y muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
----------------	-----------	----------------	------	----------	------------------------

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección				
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosis		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad <sup>1,2</sup>		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Anorexia		hipomagnesemia. [Ver advertencias y precauciones de empleo (4.4)]
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Nerviosismo	Depresión		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Vértigo	Somnolencia			
<b>Trastornos oculares</b>			Visión anormal		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos Faringitis Rinitis	Bronquitis Sinusitis			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea Vómito Náusea Dolor abdominal Estreñimiento Flatulencia Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Dispepsia Sequedad de boca Eructación	Gastritis Estomatitis Alteración del gusto		Colitis microscópica
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Hepatitis Ictericia Encefalopatía hepática <sup>3</sup>		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Rash Eritema <sup>2</sup>	Prurito Sudoración Reacciones bullosas <sup>2</sup>	Eritema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica (NTE), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor no específico/Dolor de espalda	Mialgia Calambres en las piernas Artralgia Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral (ver sección 4.4)			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Infección del	Nefritis intersticial		

		tracto urinario			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia Síndrome gripal	Dolor de pecho Escalofríos Fiebre			
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de las enzimas hepáticas <sup>3</sup>	Aumento de peso		

<sup>1</sup> Incluye hinchazón facial, hipotensión y disnea.

<sup>2</sup> Eritema, reacciones bullosas y reacciones de hipersensibilidad que normalmente desaparecen tras interrumpir el tratamiento.

<sup>3</sup> En raras ocasiones se han recibido informes de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis subyacente. Se recomienda cautela al prescribir el tratamiento con Rabeprazol por vez primera a pacientes con trastorno hepático grave (ver sección 4.4).

Surgieron informes post comercialización de ginecomastia, edema periférico, hiponatremia y confusión, en los que no fue posible excluir una relación con rabeprazol. Como estos efectos fueron descritos fuera del ámbito de un ensayo clínico, se desconoce su incidencia.

#### 4.9. Sobredosis

La experiencia, hasta la fecha, respecto a la sobredosis intencionada o accidental está limitada. La exposición máxima establecida no ha excedido de 60 mg dos veces al día, o 160 mg una vez al día. Los efectos son en general mínimos, representativos del perfil del efecto adverso conocido, y reversibles sin intervención médica adicional. No se conoce un antídoto específico. Rabeprazol sódico se une extensamente a las proteínas no siendo, por tanto, fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se aplicarán las medidas generales de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Tracto digestivo y metabolismo. Fármacos para la úlcera péptica y enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), inhibidores de la bomba de protones, Código ATC: A02B C04.

*Mecanismo de Acción:* Rabeprazol sódico pertenece a la clase de compuestos anti-secretorios, los benzimidazoles sustituidos, que no muestran propiedades anticolinérgicas o antagonistas de los receptores histamínicos H<sub>2</sub>, pero que suprimen la secreción ácido-gástrica mediante la inhibición específica de la enzima H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPasa (la bomba de protones o de ácido). El efecto es dosis-dependiente y proporciona una inhibición tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. Los estudios en animales indican que una vez administrado, rabeprazol sódico desaparece rápidamente tanto del plasma como de la mucosa gástrica. Como una base débil, rabeprazol es absorbido rápidamente después de cada dosis y se concentra en el medio ácido de las células parietales. Rabeprazol, por medio de una protonación se convierte a una forma de sulfonamida activa y posteriormente reacciona con las cisteínas disponibles en la bomba de protones.

*Actividad antisecretora:* Tras la administración oral de una dosis de 20 mg de rabeprazol sódico comienza su efecto anti-secretor en el período de una hora, alcanzándose el efecto máximo entre dos y cuatro horas. La inhibición de la secreción ácida basal y de la secreción ácida inducida por los alimentos a las 23 horas de la primera dosis de rabeprazol sódico es del 69% y 82% respectivamente, perdurando durante un período hasta de 48 horas. El efecto inhibitor de rabeprazol sódico sobre la secreción de ácido aumenta ligeramente con la dosificación repetida una vez al día, consiguiéndose una inhibición estable después de tres días. Tras suspender la administración del fármaco, se normaliza la actividad secretora en un período de 2 a 3 días.

*Efectos sobre los Niveles Séricos de Gastrina:* Se han realizado estudios clínicos en pacientes tratados una vez al día con 10 ó 20 mg de rabeprazol sódico, durante períodos hasta de 43 meses. Los niveles séricos de gastrina aumentaron durante las primeras 2-8 semanas, reflejando los efectos inhibidores sobre la secreción de ácido y permanecieron estables mientras continuó el tratamiento. Los valores de gastrina volvieron a los niveles pretratamiento, normalmente después de 1-2 semanas de suspender el tratamiento.

En muestras humanas de biopsia obtenidas del antro y del fondo gástrico en más de 500 pacientes que recibieron rabeprazol o un tratamiento comparativo durante períodos hasta de 8 semanas, no se detectaron cambios en la histología de células tisulares entero-cromafínicas (CEC), grado de gastritis, incidencia de gastritis atrófica, metaplasia intestinal o distribución de la infección por *H. pylori*. En más de 250 pacientes que siguieron un tratamiento continuo durante 36 meses, no se han observado cambios significativos con respecto a lo visto en el momento de iniciar el tratamiento.

*Otros Efectos:* Hasta la fecha no se han observado efectos sistémicos de rabeprazol sódico sobre el SNC, sistemas cardiovascular y respiratorio. La administración de rabeprazol sódico en dosis orales de 20 mg durante 2 semanas, no tuvo efectos sobre la función de la glándula tiroidea, el metabolismo de los carbohidratos, o los niveles circulantes de la hormona paratiroidea, cortisol, estrógeno, testosterona, prolactina, colecistocinina, secretina, glucagón, hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), renina, aldosterona u hormona somatotrópica.

En estudios realizados en sujetos sanos no se han observado interacciones clínicamente significativas entre rabeprazol sódico y amoxicilina. Rabeprazol no influye de forma adversa en las concentraciones plasmáticas de amoxicilina o claritromicina cuando se administra concomitantemente con el propósito de erradicar la infección por *H.pylori* en el tracto gastrointestinal superior.

Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La CgA también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos.

Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

*Absorción:* Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals es una formulación de rabeprazol sódico en comprimidos (gastroresistentes) con recubrimiento entérico. Rabeprazol es un compuesto ácido-lábil, por lo que se hace



necesaria esta forma de presentación. La absorción de rabeprazol sólo comienza, por tanto, cuando el comprimido abandona el estómago. La absorción se produce de forma rápida, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente a las 3,5 horas de administrar una dosis de 20 mg de rabeprazol. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de rabeprazol y el AUC se mantienen lineales en el rango de dosis de 10 mg a 40 mg. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 20 mg (en comparación con la administración intravenosa) es aproximadamente del 52% debido en gran parte al metabolismo pre-sistémico. Adicionalmente, la biodisponibilidad no parece incrementarse con la administración repetida. En sujetos sanos, la semi-vida en plasma es de aproximadamente una hora (rango 0,7 a 1,5 horas), y el aclaramiento corporal total se estima en  $283 \pm 98$  ml/min. No se observó una interacción clínicamente significativa con los alimentos. La ingesta de alimentos o la hora de administración no influyen en la absorción de rabeprazol sódico.

*Distribución:* La unión de rabeprazol a las proteínas plasmáticas es del 97% aproximadamente.

*Metabolismo y excreción:* Rabeprazol sódico, al igual que otros fármacos pertenecientes a la clase de compuestos inhibidores de la bomba de protones (IBP), se metaboliza a través del sistema hepático metabolizador del fármaco vía citocromo P450 (CYP450). Los estudios realizados in vitro con microsomas hepáticos humanos indicaron que rabeprazol sódico se metaboliza mediante isoenzimas del CYP450 (CYP2C19 y CYP3A4). En estos estudios, las concentraciones plasmáticas esperadas en humanos para rabeprazol no inducen ni inhiben al CYP3A4; y aunque los estudios in vitro no siempre son predictivos del status in vivo, estos hallazgos indican que no cabe esperar interacción entre rabeprazol y ciclosporina. En humanos, los principales metabolitos identificados en el plasma son el tioéter (M1) y el ácido carboxílico (M6), siendo la sulfona (M2), el desmetil-tioéter (M4) y el conjugado de ácido mercaptúrico (M5) los metabolitos menores encontrados a niveles inferiores. Solamente el metabolito desmetil (M3) posee una pequeña actividad antisecretora, pero no está presente en el plasma.

Tras una única dosis oral de rabeprazol sódico 20 mg marcada con  $C^{14}$ , no se encontró en orina cantidad alguna del fármaco sin metabolizar. Alrededor del 90% de la dosis fue eliminado a través de la orina en forma de dos metabolitos principalmente: un conjugado de ácido mercaptúrico (M5) y un ácido carboxílico (M6), además de dos metabolitos desconocidos. El resto de la dosis fue recuperado en las heces.

*Sexo:* Ajustado por masa corporal y altura, después de una dosis única de 20 mg de rabeprazol, no hay diferencias significativas para los parámetros farmacocinéticos entre los sexos.

*Disfunción renal:* En pacientes con insuficiencia renal terminal estable que requieren hemodiálisis de mantenimiento (aclaramiento de creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la disposición de rabeprazol fue muy similar a la observada en voluntarios sanos. En estos pacientes el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  fueron, aproximadamente, el 35% más bajo que los parámetros correspondientes en los voluntarios sanos. La vida media de rabeprazol en voluntarios sanos fue de 0,82 horas, en pacientes durante la hemodiálisis fue de 0,95 horas y en post-diálisis de 3,6 horas. En pacientes con enfermedad renal que necesitan hemodiálisis, el aclaramiento del fármaco fue de, aproximadamente, el doble que en voluntarios sanos.

*Disfunción Hepática:* Después de la administración de una dosis única de 20 mg de rabeprazol a pacientes con deterioro hepático leve o moderado, se dobló el AUC y hubo un aumento, de 2-3 veces, en la vida media de rabeprazol, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, después de la administración de 20 mg diarios, durante 7 días, el AUC aumentó solo 1,5 veces y el  $C_{m\acute{a}x}$  solo 1,2 veces. La vida media de rabeprazol en pacientes con deterioro hepático fue 12,3 horas en comparación con 2,1 horas en voluntarios sanos. La respuesta farmacodinámica (control del pH gástrico) en los dos grupos fue clínicamente comparable.

*Ancianos:* La eliminación de rabeprazol fue algo inferior en pacientes de edad avanzada. A los 7 días de administrar una dosis diaria de 20 mg de rabeprazol sódico, el AUC fue aproximadamente el doble, incrementándose la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 60% y el  $t_{1/2}$  aumentó en aproximadamente un 30 %, en comparación con los valores observados en voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no existen indicios de acumulación de rabeprazol.

*Polimorfismo CYP2C19:* Después de dosis de 20 mg diarios durante 7 días, los metabolizadores lentos CYP2C19, tuvieron un AUC y un  $t_{1/2}$  que fueron de aproximadamente 1,9 y 1,6 veces los parámetros correspondientes a metabolizadores extensivos, mientras que el  $C_{m\acute{a}x}$  tuvo un aumento de solo el 40%.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los efectos preclínicos fueron observados solo para exposiciones que excedían, suficientemente, la exposición máxima en humanos, lo que hace que tengan poco interés para la seguridad en humanos, si se compara con los datos en animales.

Los estudios de mutagenicidad dieron resultados equívocos. Los ensayos llevados a cabo en la línea celular de linfoma de ratón fueron positivos, sin embargo, los ensayos in vivo de micronúcleos y los in vivo e in vitro de reparación del ADN fueron negativos. Los estudios de carcinogenicidad no revelan un peligro especial para los humanos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:* manitol, óxido de magnesio pesado, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio.

*Subrecubrimiento:* etilcelulosa, óxido de magnesio pesado.

*Recubrimiento entérico:* ftalato de hipromelosa, dibutil sebacato, óxido de hierro amarillo (E172) (sólo en Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 20 mg comprimidos gastrorresistentes), óxido de hierro rojo (E172) (sólo en Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 10 mg comprimidos gastrorresistentes), dióxido de titanio (E171), talco.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster Aluminio/Aluminio

Tamaños del envase: 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 y 120 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No se requieren instrucciones específicas.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.,  
C/ Plom 2-4, 5ª Planta  
08038, Barcelona, España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG – Nº Registro: 73693  
Rabeprazol MYLAN Pharmaceuticals 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG – Nº Registro: 73691

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Marzo de 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2017