

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Apotex 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG  
Rabeprazol Apotex 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rabeprazol Apotex 10 mg comprimidos gastrorresistentes: cada comprimido contiene 10 mg de rabeprazol sódico, equivalente a 9,42 mg de rabeprazol.

Rabeprazol Apotex 20 mg comprimidos gastrorresistentes: cada comprimido contiene 20 mg de rabeprazol sódico, equivalente a 18,85 mg de rabeprazol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Rabeprazol Apotex 10 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimido recubierto de color rosa, biconvexo.

Rabeprazol Apotex 20 mg comprimidos gastrorresistentes: comprimido recubierto de color amarillo, biconvexo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol Apotex 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 *Helicobáctér pylori* (*H. pylori*) en pacientes con úlcera péptica. Ver sección 4.2.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *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 1g dos veces al día.

***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.

**Forma de administración**

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

**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

##### **Hipomagnesemia**

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como rabeprazol por lo menos durante tres meses y en la mayoría de los casos 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 hipomagnesemia 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 1 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 puede 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.

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.

Durante el periodo de post comercialización se ha informado de casos de discrasias sanguíneas (trombocitopenia y neutropenia) 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).

El tratamiento con IBPs, incluyendo rabeprazol, probablemente puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile* (ver sección 5.1).

### **Uso concomitante de rabeprazol y metotrexato**

La literatura sugiere que el uso concomitante de los IBPs y metotrexato (fundamentalmente a altas dosis; ver la ficha técnica de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles en suero de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente provocará toxicidades de metotrexato. Se debe considerar, en algunos pacientes, la interrupción temporal de los IBPs cuando se administra metotrexato a altas dosis.

### **Influencia en la absorción de B12**

Rabeprazol sódico, así como todos los medicamentos bloqueantes del ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a una hipo- o aclorhidria. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con almacenamiento corporal reducido o factores de riesgo asociados a una reducida absorción de B12 durante un tratamiento a largo plazo o si los respectivos síntomas clínicos son observados.

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

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuesta al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con omeprazol. 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 las 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 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 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 Apotex 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).

### **Metotrexato**

Los informes de casos, estudios farmacocinéticos y análisis retrospectivos sugieren que la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones y metotrexato (fundamentalmente a altas dosis; ver la

ficha técnica de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles en suero de metotrexato y/o su metabolito, hidroximetotrexato. Sin embargo, no se han realizado de manera formal estudios de interacción entre metotrexato y los inhibidores de la bomba de protones.

#### 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 no conocida |
|--|-----------|----------------|--|----------|------------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     | Infección |                |  |          |                        |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |           |                | Neutropenia<br>Leucopenia<br>Trombocitopenia<br>Leucocitosis |          |                        |

|  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                 |   |   | Hipersensibilidad <sup>1,2</sup>                              |   |   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>        |   |   | Anorexia  |   | Hiponatremia<br>Hipomagnesiemia <sup>4</sup>    |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                            | Insomnio  | Nerviosismo                                 | Depresión   |   | Confusión                                       |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     | Cefalea<br>Vértigo  | Somnolencia                                 |   |   |   |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 |   |   | Visión anormal  |   | Edema periférico                                |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> | Tos<br>Faringitis<br>Rinitis  | Bronquitis<br>Sinusitis                     |   |   |   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       | Diarrea<br>Vómito<br>Náusea<br>Dolor abdominal<br>Estreñimiento<br>Flatulencia<br>Pólipos de la glándula fúndica (benignos) | Dispepsia<br>Sequedad de boca<br>Eructación | Gastritis<br>Estomatitis<br>Alteración del gusto              |   | Colitis microscópica                            |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                           |   |   | Hepatitis<br>Ictericia<br>Encefalopatía hepática <sup>3</sup> |   |   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |   | Erupción<br>Eritema <sup>2</sup>            | Prurito<br>Sudoración<br>Reacciones bullosas <sup>2</sup>     | Eritema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica (NTE), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) | Lupus eritematoso cutáneo subagudo <sup>4</sup> |

| Tipo de órgano    | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | Frecuencia no conocida |
|-------------------|-----------|----------------|------|----------|------------------------|
| <b>Trastornos</b> | Dolor no  | Mialgia        |      |          |                        |

|  |                             |  |                       |  |              |
|--|-----------------------------|--|-----------------------|--|--------------|
| <b>musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                       | específico/Dolor de espalda | Calambres en las piernas<br>Artralgia<br>Fractura de cadera, muñeca o columna <sup>4</sup> |                       |  |              |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |                             | Infección del tracto urinario  | Nefritis intersticial |  |              |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                   |                             |  |                       |  | Ginecomastia |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Astenia<br>Síndrome gripal  | Dolor de pecho<br>Escalofríos<br>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).

<sup>4</sup> Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (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.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### **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.

La disminución en la acidez gástrica haciendo uso de cualquier medio, incluyendo IBPs como rabeprazol, aumenta el número de bacterias que normalmente se encuentran presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con IBPs, probablemente puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile*.

#### 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 y 2 días 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.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular del medicamento de referencia un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con rabeprazol en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular del medicamento de referencia de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizado con rabeprazol en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del síndrome Zollinger-Ellison, úlcera duodenal y úlcera gástrica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** Rabeprazol Apotex es una formulación de rabeprazol sódico en comprimidos (gastrorresistentes) 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 ( $C_{máx}$ ) 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<sup>14</sup>, 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> en un 60% y el t<sub>1/2</sub> 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<sub>1/2</sub> que fueron de aproximadamente 1,9 y 1,6 veces los parámetros correspondientes a metabolizadores extensivos, mientras que el C<sub>máx</sub> 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 magnésico,  
Hidroxipropilcelulosa (hiprolosa),  
Estearato magnésico.

*Subrecubrimiento:*

Etilcelulosa,  
Óxido magnésico.

*Recubrimiento entérico:*

Ftalato de hipromelosa,  
Dibutil sebacato,  
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo en Rabeprazol Apotex 20 mg comprimidos gastrorresistentes),  
Óxido de hierro rojo (E172) (sólo en Rabeprazol Apotex 10 mg comprimidos gastrorresistentes),  
Dióxido de titanio (E171),  
Talco.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

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

2 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 en estuches de cartón.

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**

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg, 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

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

|  |        |
|--|--------|
| Rabeprazol Apotex 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG | 74.170 |
| Rabeprazol Apotex 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG | 74.168 |

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

Junio 2011

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

Febrero 2020