

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Pensa 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

Rabeprazol Pensa 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 10 mg de rabeprazol sódico, equivalentes a 9,42 mg de rabeprazol.

Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de rabeprazol sódico, equivalentes a 18,85 mg de rabeprazol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

**10mg:** Comprimido gastrorresistente redondo biconvexo de color rosa con un diámetro de 6 mm aproximadamente.

**20mg:** Comprimido gastrorresistente redondo biconvexo de color amarillo con un diámetro de 7,5 mm aproximadamente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol Pensa 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)
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática)
- del síndrome de Zollinger-Ellison
- en combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica (ver sección 4.2)

#### 4.2. Posología y forma de administración

**Adultos/pacientes de edad avanzada:**

Posología

**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.

**Enfermedad erosiva o ulcerativa por reflujo gastroesofágico (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 de la enfermedad por 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 Pensa 20 mg o un comprimido de Rabeprazol Pensa 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 a demanda de 10 mg al día cuando 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 dosis de hasta 100 mg/día en una única toma diaria. Para la dosis de 120 mg, podría ser necesario dividir la dosis, administrando dosis de 60 mg dos veces al día. El tratamiento deberá continuar durante tanto tiempo como esté indicado clínicamente.

**Erradicación de *H. Pylori*:** Los pacientes con infección por *H. pylori* deben ser tratados con una terapia de erradicación. Se recomienda la siguiente combinación administrada durante 7 días:

Rabeprazol Pensa 20 mg dos veces al día + claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1 g dos veces al día.

#### Poblaciones especiales

**Insuficiencia renal y hepática:** No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo para el uso de Rabeprazol Pensa en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Población pediátrica**

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

#### Forma de administración

Para las indicaciones que requieren tratamiento una vez al día los comprimidos de Rabeprazol Pensa 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, este régimen facilitará el cumplimiento del tratamiento.

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

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Rabeprazol está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La respuesta sintomática al tratamiento con rabeprazol 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 excluir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros inhibidores de la bomba de protones o con benzimidazoles sustituidos.

Se debe 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 insuficiencia hepática de leve a moderada 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 grave, se recomienda precaución 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 inhibidores de la bomba de protones, incluido rabeprazol, puede posiblemente incrementar el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile* (ver sección 5.1).

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se utilizan en dosis altas y durante largo tiempo (>1 año) pueden aumentar moderadamente el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna, fundamentalmente en los ancianos o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riesgo global de fracturas en un 10-40%. Parte de este incremento puede deberse a otros factores de riesgo. Los

pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención siguiendo las directrices clínicas actuales y deben tener una ingestión adecuada de vitamina D y de calcio.

### Hipomagnesemia

Se ha comunicado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones tales como Rabeprazol Pensa, durante al menos 3 meses y en la mayoría de los casos durante 1 año. Se pueden producir manifestaciones graves de hipomagnesemia tales como fatiga, tétanos, delirio, convulsiones, vértigo y arritmia ventricular que pueden comenzar de forma insidiosa y no detectarse. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró tras el aporte de magnesio y la interrupción del inhibidor de la bomba de protones.

En los pacientes que se espera que sigan un tratamiento prolongado o que tomen inhibidores de la bomba de protones junto con digoxina u otros fármacos que puedan causar hipomagnesemia (por ej. diuréticos) se debe considerar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones y de forma periódica durante el tratamiento.

### Uso concomitante de Rabeprazol y Metotrexato

La literatura sugiere que el uso concomitante de los 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, lo que posiblemente provocará toxicidades de metotrexato. Se debe considerar, en algunos pacientes, la interrupción temporal de los inhibidores de la bomba de protones 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 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 Pensa. 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 Pensa 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.

### Insuficiencia renal

Se ha observado nefritis tubulointersticial aguda (NTI) en pacientes que toman rabeprazol y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con rabeprazol (ver sección 4.8). La nefritis tubulointersticial aguda puede evolucionar a fallo renal.

Se debe suspender la administración de rabeprazol si se sospecha NTI, e iniciar inmediatamente un tratamiento adecuado.

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

Rabeprazol produce una intensa y prolongada inhibición de la secreción de ácido gástrico. Se puede producir una interacción con compuestos cuya absorción depende del pH. La administración concomitante de rabeprazol 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 depende del pH. 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, aunque se produce una baja transferencia feto-placentaria en ratas. Rabeprazol está contraindicado durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si rabeprazol 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 en las secreciones mamarias de rata. Por tanto, rabeprazol no debe ser utilizado durante la lactancia.

#### **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 controlados 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 siguientes reacciones adversas han sido comunicadas procedentes 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  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<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		Hiponatremia Hipomagnesemia <sup>4</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Nerviosismo	Depresión		Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Vértigo	Somnolencia			
<b>Trastornos oculares</b>			Visión anormal		
<b>Trastornos vasculares</b>					Edema periférico
<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 <sup>4</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor no específico Dolor de espalda	Mialgia Calambres en las piernas Artralgia Fractura de cadera, muñeca o columna <sup>4</sup>			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Infección del tracto urinario	Nefritis tubulointersticial (con posible evolución a fallo renal)		
<b>Trastornos reproductivos y mamarios</b>					Ginecomastia
<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 precaución 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 (sección 4.4)

### 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 en sobredosis intencionada o accidental es, hasta la fecha, 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 se une extensamente a las proteínas no siendo, por tanto, 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:** Aparato digestivo y metabolismo, medicamentos para el tratamiento de la úlcera péptica y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE), inhibidores de la bomba de protones.

**Código ATC:** A02B C04.

#### *Mecanismo de acción:*

Rabeprazol 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 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.

#### Eficacia clínica y seguridad

**Actividad antisecretora:** Tras la administración oral de una dosis de 20 mg de rabeprazol su efecto anti-secretor comienza 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 es del 69% y 82% respectivamente, perdurando durante un período de hasta 48 horas. El efecto inhibitor de rabeprazol 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 de la acidez gástrica, por cualquier medio, incluidos los inhibidores de la bomba de protones como rabeprazol, aumenta los recuentos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones posiblemente puede incrementar 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, 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.

Durante el tratamiento con antiseoretos, 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.

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 de hasta 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 sobre el SNC, sistemas cardiovascular y respiratorio. La administración de rabeprazol en dosis orales de 20 mg durante 2 semanas, no tuvo efectos sobre la función de la glándula tiroides, 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 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.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción:*

Rabeprazol es una formulación de rabeprazol 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 después 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 vida media 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.

### *Distribución:*

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

### *Biotransformación y eliminación:*

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 se metaboliza mediante isoenzimas del CYP450 (CYP2C19 y CYP3A4). En estos estudios,

a las concentraciones plasmáticas esperadas en humanos, rabeprazol no induce ni inhibe 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 minoritarios 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 20 mg de rabeprazol sódico marcado con  $C^{14}$ , no se encontró en orina cantidad alguna del fármaco sin metabolizar. Alrededor del 90% de la dosis se eliminó a través de la orina principalmente en forma de dos metabolitos: un conjugado de ácido mercaptúrico (M5) y un ácido carboxílico (M6), además de dos metabolitos desconocidos. El resto de la dosis se recuperó en las heces.

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

*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, un 35% más bajos que los correspondientes parámetros en los voluntarios sanos. La vida media de rabeprazol en voluntarios sanos fue de 0,82 horas, en pacientes durante la hemodiálisis de 0,95 horas y en pacientes 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 duplicó 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 la  $C_{m\acute{a}x}$  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.

*Pacientes de edad avanzada:* 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, el AUC fue aproximadamente el doble, incrementándose la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 60% y el  $t_{1/2}$  en aproximadamente un 30 %, en comparación con los valores observados en voluntarios sanos jóvenes. Sin embargo, no existen indicios de acumulación de rabeprazol.

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se observaron efectos no-clínicos solo con exposiciones que excedían, en mucho, 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 mutagénesis 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 carcinogénesis no revelan un peligro especial para los humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Manitol (E421)  
Óxido de magnesio, ligero (E530)  
Hidroxipropilcelulosa  
Povidona (E1201)  
Estearato magnésico

#### Recubrimiento del comprimido:

Etilcelulosa (E462)  
Óxido de magnesio, ligero (E530)  
Ftalato de hipromelosa  
Monoglicéridos diacetilados  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172) (*comprimidos de 10 mg*)  
Óxido de hierro amarillo (E172) (*comprimidos de 20 mg*)

Cera carnauba

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos gastrorresistentes se envasan en blister de OPA/Alu/PVC-Alu.

Tamaños de envase: 14 y 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.  
C/ de Sant Martí, 75-97  
08107 Martorelles (Barcelona)  
España

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

Rabeprazol Pensa 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG – nº reg. 76.197

Rabeprazol Pensa 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG – nº reg. 76.198

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

Julio 2012

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

Septiembre 2022