

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Krka 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG  
Rabeprazol Krka 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rabeprazol Krka 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG  
Cada comprimido gastrorresistente contiene 10 mg de rabeprazol sódico, equivalente a 9,42 mg de rabeprazol.

Rabeprazol Krka 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG  
Cada comprimido gastrorresistente contiene 20 mg de rabeprazol sódico, equivalente a 18,85 mg de rabeprazol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes.

Comprimidos gastrorresistentes de 10 mg son de color rosa-naranja, biconvexos, redondos con el borde biselado.

Comprimidos gastrorresistentes de 20 mg son de color marrón-amarillo, biconvexos, redondos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol Krka comprimidos gastrorresistentes están indicados en el tratamiento de:

- Úlcera duodenal activa.
- Úlcera gástrica activa benigna.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática erosiva o ulcerativa (ERGE).
- A largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (terapia de mantenimiento de la ERGE).
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada a muy severa (ERGE sintomática).
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- 

En combinación con regímenes terapéuticos antibacterianos apropiados para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica. Ver sección 4.2

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos/pacientes de edad avanzada*

Úlcera duodenal activa y úlcera gástrica activa benigna:

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

La mayoría de los pacientes con úlcera duodenal consiguen la cicatrización en cuatro semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrán 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 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 puede utilizar como dosis de mantenimiento, dependiendo de la respuesta del paciente, o un comprimido de rabeprazol de 20 mg o un comprimido de rabeprazol 10 mg una vez al día.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada a muy severa (ERGE sintomática):

10 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si el control de los síntomas no se alcanza tras cuatro semanas de tratamiento, el paciente deberá someterse a revisión. Una vez que los síntomas hayan desaparecido, el control de los mismos puede lograrse utilizando un régimen de dosificación “a demanda” de 10 mg una vez al día cuando sea necesario.

Síndrome Zollinger-Ellison:

La dosis inicial recomendada para adultos es de 60 mg una vez al día. La dosis puede ajustarse hasta 120 mg/día en base a las necesidades individuales del paciente. Se pueden administrar en una única toma diaria, dosis de hasta 100 mg/día. Para la dosis de 120 mg/día podrían ser necesarias dosis divididas 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 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.

*Insuficiencia renal y hepática*

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ver sección 4.4

*Población pediátrica*

Rabeprazol no está recomendado 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 deberán administrarse por la mañana, antes de ingerir alimentos; y aunque la hora del día, ni la ingesta de alimentos

ha tenido efectos sobre la actividad de rabeprazol sódico, este régimen facilitará el cumplimiento con el tratamiento.

Se debería 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, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- 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) deben ser revisados regularmente.

No se puede excluir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros inhibidores de la bomba de protones o con compuestos benzimidazólicos sustituidos.

Ha habido notificaciones postcomercialización de discrasias sanguíneas (trombocitopenia y neutropenia). En la mayoría de los casos en los que no se pudo identificar otra alternativa etiológica, los acontecimientos no tuvieron complicaciones y se resolvieron con la interrupción del tratamiento con rabeprazol.

En los ensayos clínicos se han visto alteraciones en las enzimas hepáticas y han sido comunicadas también desde la autorización de comercialización. En la mayoría de los casos en los que no se pudo identificar otra alternativa etiológica, los acontecimientos no tuvieron complicaciones y se resolvieron con la interrupción del tratamiento con 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 grave, 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 inhibidores de la bomba de protones, incluyendo rabeprazol, probablemente puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile* (ver sección 5.1).

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

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente en dosis altas y durante tratamientos prolongados (> año), podrían aumentar moderadamente 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 en un 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 actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

### Hipomagnesemia

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como rabeprazol, durante al menos 3 meses, y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Pueden ocurrir manifestaciones graves de la hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma insidiosa y no se tengan en cuenta. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la terapia sustitutiva con magnesio y la suspensión del inhibidor de la bomba de protones.

En aquellos pacientes que están en tratamiento a largo plazo o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (p.ej., los diuréticos), los profesionales sanitarios deben considerar medir los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

### Uso concomitante de rabeprazol y metotrexato

La bibliografía sugiere que el uso concomitante de IBP y metotrexato (fundamentalmente a dosis altas; ver la ficha técnica de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que podría dar lugar a toxicidad por metotrexato. En algunos pacientes, se debe considerar la interrupción temporal de los IBP cuando se administran dosis altas de metotrexato.

### Influencia en la absorción de B12

Rabeprazol sódico, al igual que todos los medicamentos bloqueantes del ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a una hipoclorhidria o aclorhidria. Esto se debe tener en cuenta en tratamientos a largo plazo de pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo asociados a una absorción reducida de vitamina B12, en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

### 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. 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.

### 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 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 itraconazol puede disminuir significativamente los niveles plasmáticos del antifúngico. Por tanto, podría ser necesaria la monitorización de los pacientes para determinar si se requiere un ajuste de la dosis cuando se administre 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 de 300 mg de atazanavir/10 mg de ritonavir con omeprazol (40 mg una vez al día) o 400 mg de atazanavir con lansoprazol (60 mg una vez al día) a voluntarios sanos, dio lugar a una reducción considerable en la exposición a atazanavir. La absorción de atazanavir depende del pH. Aunque no haya estudios, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Por tanto, no deben administrarse IBP, incluyendo rabeprazol, concomitantemente con atazanavir (ver sección 4.4).

#### Metotrexato

Los informes de casos, estudios farmacocinéticos poblacionales publicados y análisis retrospectivos sugieren que la administración conjunta de IBP y metotrexato (fundamentalmente a dosis altas; ver la ficha técnica de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, hidroximetotrexato. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción entre metotrexato e IBP.

#### **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.

##### *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 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 Krka 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 al fármaco más comúnmente reportadas, durante los ensayos clínicos controlados con rabeprazol fueron cefalea, diarrea, dolor abdominal, astenia, flatulencia, rash y sequedad de boca. Los efectos indeseables observados han sido en general leves/moderados y de carácter transitorio.

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

Las frecuencias están definidas como:

- Frecuentes (>1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
- Raras (>1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- No conocida (no se pueden estimar de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
<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, Hipomagnese- mia. (Ver sección 4.4)
<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>		Erupción, Eritema <sup>2</sup>	Prurito, Sudoración, Reacciones bullosas <sup>2</sup>	eritema multi-forme, necrólisis tóxica epidérmica (NTE), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
<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 tracto urinario	Nefritis tubulointersticial (con posible evolución a fallo renal)		

<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</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 los enzimas hepáticos <sup>3</sup>	Incremento de peso		

<sup>1</sup> Incluido hinchazón de la cara, hipotensión, 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).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: [www.notificaram.es](http://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: Aparato digestivo y metabolismo, fármacos para la úlcera péptica y enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), inhibidores de la bomba de protones, código ATC: A02BC04.

#### Mecanismo de acción

Rabeprazol sódico pertenece a la clase de compuestos antiseoretos, los benzimidazoles sustituidos, que no muestran propiedades anticolinérgicas o antagonistas de los receptores histamínicos H<sub>2</sub>, pero que suprimen la secreción ácida gástrica mediante la inhibición específica de la enzima ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (bomba de protones o de ácido). El efecto es dependiente de la dosis 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 la forma 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, el inicio del efecto antisecretor aparece en una hora, alcanzándose el efecto máximo en de dos a 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 periodo de hasta 48 horas. El efecto inhibitorio 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, la actividad secretora se normaliza en un período de 2 a 3 días.

La disminución en la acidez gástrica por cualquier medio, incluyendo inhibidores de la bomba de protones como rabeprazol, aumenta el número de bacterias que normalmente se encuentran presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, 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 periodos hasta de 43 meses. Los niveles séricos de gastrina aumentaron durante las primeras 2-8 semanas, reflejando los efectos inhibitorios 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 periodos hasta de 8 semanas, no se detectaron cambios en la histología de células tisulares enterocromafínicas (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 somatotropina.

Los estudios realizados en sujetos sanos han mostrado que rabeprazol sódico no tiene interacciones clínicamente significativas con 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 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.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Rabeprazol es una formulación de rabeprazol sódico en comprimidos con recubrimiento entérico (gastroresistentes). Esta presentación es necesaria dado que rabeprazol es sensible al ácido. 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 presistémico. Adicionalmente, la biodisponibilidad no parece aumentar con la administración repetida. En sujetos sanos, la semivida en plasma es de aproximadamente una hora (rango de 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.

### Biotransformación 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 de fármacos citocromo P450 (CYP450). Los estudios realizados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que rabeprazol sódico se metaboliza mediante isoenzimas del CYP450 (CYP2C 19 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 de la situación *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 desmetilo (M3) posee una pequeña actividad antisecretora, pero no está presente en el plasma.

Tras una dosis oral única de 20 mg de rabeprazol sódico marcada con  $C^{14}$ , no se encontró en orina cantidad alguna de fármaco sin metabolizar. Alrededor del 90% de la dosis fue eliminada a través de la orina en forma de dos metabolitos principalmente: el conjugado de ácido mercaptúrico (M5) y el 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, no hay diferencias significativas para los parámetros farmacocinéticos entre los sexos tras una dosis única de 20 mg de rabeprazol.

### *Insuficiencia 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, un 35% más bajos que los parámetros correspondientes en los voluntarios sanos. La semivida 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 aproximadamente el doble que en voluntarios sanos.

### *Insuficiencia hepática*

Después de la administración de una dosis única de 20 mg de rabeprazol a pacientes con insuficiencia hepática crónica leve o moderada, se duplicó el AUC y hubo un aumento de 2-3 veces en la semivida de rabeprazol, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, después de la administración de 20 mg diarios durante 7 días, el AUC aumentó sólo 1,5 veces y la C<sub>máx</sub> sólo 1,2 veces. La semivida de rabeprazol en pacientes con insuficiencia hepática fue de 12,3 horas, comparado con 2,1 horas en voluntarios sanos. La respuesta farmacodinámica (control del pH gástrico) en los dos grupos fue clínicamente comparable.

### *Personas 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 sódico, el AUC fue aproximadamente el doble, la C<sub>máx</sub> aumentó 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 hubo indicios de acumulación de rabeprazol.

### *Polimorfismo CYP2C19*

Después de dosis diaria de 20 mg de rabeprazol 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 rápidos, mientras que la C<sub>máx</sub> sólo aumento un 40%.

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

Los efectos no-clínicos fueron observados sólo 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, pero los ensayos *in vivo* de micronúcleos y los *in vivo* e *in vitro* de reparación del ADN fueron negativos. Los estudios de carcinogenicidad no revelaron un peligro especial para los humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## 6.1. Lista de excipientes

### *Núcleo:*

Manitol (E421)

Óxido de magnesio ligero

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Hidroxipropilcelulosa bajo grado sustitución (E463)

Estearato de magnesio (E572)

### *Recubrimiento:*

Etilcelulosa (E462)

Óxido de magnesio ligero

Hipromelosa ftalato

Monoglicéridos diacetilados (E472a)

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E-172) – solo en 10 mg

Óxido de hierro amarillo (E-172) – solo en 20 mg

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

2 años

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y de la luz.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

### 10 mg

Tamaño de envase (blister de OPA/Al/PVC y lámina de Aluminio): 28 comprimidos gastroresistentes en estuches de cartón.

### 20 mg

Tamaño de envase (blister de OPA/Al/PVC y lámina de Aluminio): 14, 28 y 56 comprimidos gastroresistentes en estuches de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Eslovenia

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

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

Septiembre 2018

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

Septiembre 2018