

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Kern Pharma 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG  
Rabeprazol Kern Pharma 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Comprimido gastrorresistente.

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

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

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol Kern Pharma está indicado en:

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

## Posología

Adultos/pacientes de edad avanzada:

### *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, algunos 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 Helicobacter pylori:*

Pacientes con infección por *H. pylori* deben tratarse con una terapia de erradicación. Se recomienda la siguiente combinación administrada durante 7 días:

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

Para las indicaciones que requieran un tratamiento una vez al día, Rabeprazol Kern Pharma comprimidos gastrorresistentes debe tomarse por la mañana, antes de comer; y aunque ni la hora del día ni la ingesta de alimentos demostraron tener ningún efecto sobre la actividad del rabeprazol sódico, este régimen facilitará el cumplimiento del tratamiento.

### *Insuficiencia renal y hepática:*

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

Véase la sección 4.4 en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

### *Población pediátrica:*

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

### Forma de administración

Vía oral.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Rabeprazol está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia (ver sección 4.6).

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

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

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

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

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

### 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.

### Población pediátrica

No se recomienda el uso de rabeprazol sódico comprimidos gastrorresistentes en niños, ya que no hay experiencia de su uso en este grupo.

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 sódico 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 sódico (ver sección 4.5)

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

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

### **Hipomagnesemia**

Se ha notificado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como rabeprazol durante al menos tres meses y, en la mayoría de los casos, durante un año. Pueden producirse manifestaciones graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero pueden comenzar de forma insidiosa y pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró tras la reposición de magnesio y la suspensión del IBP.

Para los pacientes que se espera que estén en tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

### **Uso concomitante de rabeprazol con metotrexato**

La literatura sugiere que el uso concomitante de IBP con metotrexato (principalmente en dosis altas; consulte la información de prescripción de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y / o su metabolito, lo que posiblemente lleve a toxicidad por metotrexato. En la administración de metotrexato en dosis altas, en algunos pacientes se puede considerar la suspensión temporal del IBP.

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

El rabeprazol sódico, como todos los medicamentos que bloquean el ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipo o a-clorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12 durante el tratamiento a largo plazo o si se observan los síntomas clínicos respectivos.

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

Los IBP se asocian con casos muy infrecuentes de SCLE. Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si se acompañan de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional de la salud debe considerar suspender el uso de Rabepazol Kern Pharma. El SCLE después de un tratamiento previo con un IBP puede aumentar el riesgo de SCLE 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 Rabepazol Kern Pharma 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 IBP.

#### **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

#### Población pediátrica

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

Rabepazol 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 rabepazol 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 rabepazol.

En ensayos clínicos se han administrado antiácidos concomitantemente con rabepazol sódico 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 IBP. Por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones, incluyendo rabepazol, no deben ser administrados concomitantemente con atazanavir (ver sección 4.4).

#### Metotrexato

Los informes de casos, estudios farmacocinéticos poblacionales 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 sódico 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

##### Resumen del perfil de seguridad

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.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

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

Las frecuencias están definidas como:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
- Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección				
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosis		

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad <sup>1,2</sup>		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Anorexia		Hiponatremia, hipomagnesemia (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 la glándula fúndica (benignos)	Dispepsia Sequedad de boca Eructación	Gastritis Estomatitis Alteración del gusto		Colitis microscópica
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Hepatitis Ictericia Encefalopatía hepática <sup>3</sup>		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Rash Eritema <sup>2</sup>	Prurito Sudoración Reacciones bullosas <sup>2</sup>	Eritema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica (NTE), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor no Específico, Dolor de espalda	Mialgia Calambres en las piernas Artralgia Fractura de cadera, muñeca y columna vertebral <sup>4</sup>			

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario	Nefritis tubulointersticial (con posible evolución a fallo renal)		
Trastornos del sistema reproductor y de la mama					Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Síndrome gripal	Dolor de pecho Escalofríos Fiebre			
Exploraciones complementarias		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 uso (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: [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: 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 está relacionado con la dosis y conduce a la inhibición de la secreción de ácido tanto basal como estimulada, independientemente del estímulo. Los estudios en animales indican que después de la administración, el rabeprazol sódico desaparece rápidamente tanto del plasma como de la mucosa gástrica. Como base débil, el rabeprazol se absorbe rápidamente después de todas las dosis y se concentra en el ambiente ácido de las células parietales. El rabeprazol se convierte en la forma de sulfenamida activa mediante protonación 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 IBP como rabeprazol, aumenta el número de bacterias que normalmente se encuentran presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con IBP, probablemente puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile* (ver sección 4.4).

#### *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 voluntarios 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 IBP se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene rabeprazol sódico en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ver sección 4.2 para obtener información sobre uso pediátrico).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene rabeprazol sódico en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal y úlcera gástrica (ver sección 4.2 para obtener información sobre uso pediátrico).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Rabeprazol Kern Pharma es una formulación de rabeprazol sódico en comprimidos (gastroresistentes) con recubrimiento entérico. Rabeprazol es un compuesto ácido-lábil, por lo que se hace necesaria esta forma de presentación. La absorción de rabeprazol sólo comienza, por tanto, cuando el comprimido abandona el estómago. La absorción se produce de forma rápida, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente a las 3,5 horas de administrar una dosis de 20 mg de rabeprazol. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) 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 (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

Rabeprazol sódico, al igual que otros fármacos inhibidores de la bomba de protones, 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.

### Eliminación

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.

### 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>), el metabolismo y la eliminación 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.

### Insuficiencia 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.

### 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 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*

*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:*

Manito (E421),  
Óxido de magnesio pesado (E530),  
Hidroxipropilcelulosa (hiprolosa) (E463),  
Estearato magnésico (E572).

*Subrecubrimiento:*

Etilcelulosa (E462),  
Óxido de magnesio pesado (E530).

*Recubrimiento entérico:*

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

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

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

3 años

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

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

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

Blíster Aluminio/Aluminio 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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

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

Rabeprazol Kern Pharma 20 mg comprimidos gastroresistentes EFG: 72.870  
Rabeprazol Kern Pharma 10 mg comprimidos gastroresistentes EFG: 72.871

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

Octubre 2010

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

Junio 2021