

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Viatris 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

Rabeprazol Viatris 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

#### Descripción general

#### Composición cualitativa y cuantitativa

#### Excipiente(s) con efecto conocido

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

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

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

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol comprimidos está indicado en el tratamiento:

- De la úlcera duodenal activa.
- De la úlcera gástrica activa benigna.
- De la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática erosiva o ulcerativa (ERGE).
- De manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico a largo plazo (tratamiento de mantenimiento de la ERGE).
- Sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática).

- Del síndrome de Zollinger-Ellison.
- Combinado con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados, para la erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. 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, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un período adicional de seis semanas de tratamiento para conseguir la cicatrización.

##### Reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (ERGE):

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

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

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

Para el 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, 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 de Zollinger-Ellison:

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

##### Erradicación de *H. pylori*:

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

Para las indicaciones que requieren tratamiento una vez al día, los comprimidos de rabeprazol deberán administrarse por la mañana, antes de ingerir alimentos y aunque ni la hora del día, ni la ingesta de

alimentos, han tenido efectos sobre la actividad de rabeprazol sódico, este régimen facilitará el cumplimiento con la terapia.

*Deterioro renal y hepático:*

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

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

*Niños:*

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

Forma de administración

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

Posología

Forma de administración

**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 (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 excluir el riesgo de reacciones cruzadas de hipersensibilidad con otros inhibidores de la bomba de protones o benzimidazoles sustituidos.

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

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

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

En 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 donde 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 severa, se recomienda cautela al prescribir el tratamiento con rabeprazol por vez primera a estos pacientes.

No se recomienda la coadministración de atazanavir con rabeprazol (ver sección 4.5).

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

Los IBPs, especialmente si se usan a dosis altas y durante largos periodos de tiempo (>1 año), podrían aumentar modestamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, principalmente en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los IBPs podrían 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 cuidados de acuerdo con las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

La hipomagnesemia grave ha sido notificada en pacientes tratados con IBPs como rabeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden ocurrir manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como cansancio, 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 IBP.

En aquellos pacientes que están en tratamiento a largo plazo o que toman IBPs con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, 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 literatura sugiere que el uso concomitante de los IBPs y metotrexato (fundamentalmente a altas dosis; ver la ficha técnica de metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles en suero de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente provocará toxicidades de metotrexato. Se debe considerar, en algunos pacientes, la interrupción temporal de los IBPs cuando se administra metotrexato a altas dosis.

#### Influencia en la absorción de B12.

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

#### Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los IBPs 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 IBP puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBPs.

#### 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.

#### 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 el IBP.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”

#### Población pediátrica

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

Rabeprazol sódico produce una intensa y prolongada inhibición de la secreción de ácido gástrico. Se podría producir una interacción con compuestos cuya absorción depende del pH. La administración concomitante de rabeprazol sódico con ketoconazol o 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 o 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 coadministración 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) a voluntarios sanos dio como resultado, una reducción considerable en la exposición a atazanavir. La absorción de atazanavir es pH dependiente. Se esperan resultados similares con otros IBPs, aunque no existen estudios. 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.

## Población pediátrica

### **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, por tanto, durante la lactancia.

#### Embarazo

#### Lactancia

#### Fertilidad

### **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 al fármaco más comúnmente reportadas, durante los ensayos clínicos controlados con rabeprazol fueron cefalea, diarrea, dolor abdominal, astenia, flatulencia, erupción cutánea y sequedad de boca. La mayoría de las reacciones adversas experimentadas durante los estudios clínicos fueron en cuanto a su gravedad leves o moderadas y de naturaleza transitoria.

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

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

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Infeción			

<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	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Nerviosismo	Depresión	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Vértigo	Somnolencia		
<b>Trastornos oculares</b>			Visión anormal	
<b>Trastornos vasculares</b>				
<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	
<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 multiforme epidérmico Stevens-Johnson
<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>		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Infección del tracto urinario	Nefritis tubulointersticial (con posible evolución a fallo renal)	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia Gripe como enfermedad	Dolor de pecho Escalofríos Pirexia		
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de las enzimas	Aumento de peso	

<sup>1</sup> Incluye		hepáticas <sup>3</sup>		
----------------------	--	------------------------	--	--

hinchazón

facial, hipotensión y disnea.

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

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

<sup>4</sup>: Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4).

### **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>.

### Población pediátrica

## **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.

### Población pediátrica

## **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), IBPs. Código ATC: A02B C04.

#### Mecanismo de Acción

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

#### *Actividad antisecretora:*

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

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

*Efectos sobre los Niveles Séricos de Gastrina:* Se han realizado estudios clínicos en pacientes tratados una vez al día con 10 o 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 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 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 IBPs 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 concedido al titular del medicamento de referencia un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con rabeprazol en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

### Mecanismo de acción

### Efectos farmacodinámicos

### Eficacia clínica y seguridad

### Población pediátrica

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Rabeprazol Viatris 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 solo 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 incrementarse con la administración repetida. En sujetos sanos, la semivida en plasma es de aproximadamente una hora (rango 0,7 a 1,5 horas), y el aclaramiento corporal total se estima en  $283 \pm 98$  ml/min. No se observó una interacción clínicamente significativa con los alimentos. La ingesta de alimentos o la hora de administración no influyen en la absorción de rabeprazol sódico.

### Distribución

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

### Metabolismo y excreción

Rabeprazol sódico, al igual que otros fármacos pertenecientes a la clase de compuestos inhibidores de la bomba de protones (IBP), se metaboliza a través del sistema hepático metabolizador del fármaco vía citocromo P450 (CYP450). Los estudios realizados in vitro con microsomas hepáticos humanos indicaron que rabeprazol sódico se metaboliza mediante isoenzimas del CYP450 (CYP2C19 y CYP3A4). En estos

estudios, las concentraciones plasmáticas esperadas en humanos para rabeprazol no inducen ni inhiben al CYP3A4; y aunque los estudios *in vitro* no siempre son predictivos del status *in vivo*, estos hallazgos indican que no cabe esperar interacción entre rabeprazol y ciclosporina. En humanos, los principales metabolitos identificados en el plasma son el tioéter (M1) y el ácido carboxílico (M6), siendo la sulfona (M2), el desmetil-tioéter (M4) y el conjugado de ácido mercaptúrico (M5) los metabolitos menores encontrados a niveles inferiores. Solamente el metabolito desmetil (M3) posee una pequeña actividad antisecretora, pero no está presente en el plasma.

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

#### *Sexo*

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

#### *Disfunción renal*

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

#### *Disfunción hepática*

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

#### *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  $C_{m\acute{a}x}$  en un 60% y el  $t_{1/2}$  aumentó en aproximadamente un 30 %, en comparación con los valores observados en voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no existen indicios de acumulación de rabeprazol.

#### *Polimorfismo CYP2C19*

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

#### Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

Linealidad/ No linealidad

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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

Los efectos no clínicos fueron observados solo para exposiciones que excedían, suficientemente, la exposición máxima en humanos, lo que hace que tengan poco interés para la seguridad en humanos, si se compara con los datos en animales.

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

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

*Subrecubrimiento:* etilcelulosa, óxido de magnesio pesado.

*Recubrimiento entérico:* ftalato de hipromelosa, dibutil sebacato, óxido de hierro amarillo (E-172) (solo en Rabeprazol Viatris 20 mg comprimidos gastrorresistentes), óxido de hierro rojo (E-172) (solo en Rabeprazol Viatris 10 mg comprimidos gastrorresistentes), dióxido de titanio (E-171), talco.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **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 para protegerlo de la luz.

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

Blíster Aluminio/Aluminio.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
C/ General Aranz, 86  
28027 - Madrid  
España

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

Rabeprazol Viatrix 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG: 73693  
Rabeprazol Viatrix 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG: 73691

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

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2011  
Fecha de la última renovación: 22/marzo/2016

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

10/2022

### **DOSIMETRÍA**

### **INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS**