

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Aurovitas 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG
Rabeprazol Aurovitas 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10 mg:

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

20 mg:

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

10 mg:

Comprimidos con recubrimiento entérico, redondos (5,72 mm de diámetro), blancos, biconvexos.

20 mg:

Comprimidos con recubrimiento entérico, redondos (7,17 mm de diámetro), amarillos, biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol 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).
- Del tratamiento a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (tratamiento de mantenimiento de la ERGE).
- Sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática).
- Del síndrome de Zollinger-Ellison.
- Combinado con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados, para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica. Ver sección 4.2.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

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 periodo de cuatro semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un periodo 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 periodo de seis semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un periodo adicional de seis semanas de tratamiento para conseguir la cicatrización.

Reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (ERGE): La dosis oral recomendada en esta enfermedad 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 una dosis de mantenimiento de 10 mg o 20 mg de rabeprazol una vez al día, dependiendo de la respuesta del paciente.

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 que los síntomas hayan desaparecido, el control de los mismos se puede lograr 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 en adultos es de 60 mg una vez al día. La dosis puede ajustarse hasta 120 mg/día de acuerdo a las necesidades individuales del paciente. En una única toma diaria se pueden administrar dosis de hasta 100 mg/día. Para la dosis de 120 mg pueden ser necesarias dosis divididas de 60 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuar durante tanto tiempo como esté indicado clínicamente.

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

20 mg de rabeprazol dos veces al día + 500 mg de claritromicina dos veces al día y 1 g de amoxicilina 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

No se recomienda el uso de rabeprazol 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 rabeprazol deben administrarse por la mañana, antes de ingerir alimentos; y aunque la hora del día, ni la ingesta de alimentos han tenido efectos sobre la actividad de rabeprazol sódico, este régimen facilitará el cumplimiento del tratamiento.

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

4.3. Contraindicaciones

Rabeprazol está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida rabeprazol sódico, benzimidazoles sustituidos 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 benzimidazoles 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 observado 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 sódico (ver sección 4.5).

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

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. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP.

Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamentos que puedan producir hipomagnesemia (p.ej., los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año), pueden 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 vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

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.

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 sódico.

En ensayos clínicos se han administrado antiácidos concomitantemente con rabeprazol sódico 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 se excreta a través de la leche materna. No se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Sin embargo, se ha detectado la presencia de rabeprazol sódico en las secreciones mamarias de rata. Por lo tanto, rabeprazol no se debe utilizar durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en las propiedades farmacodinámicas y en el perfil de reacciones adversas, es poco probable que rabeprazol altere la capacidad de conducción o las habilidades para manejar maquinaria. No obstante, si el estado de alerta resultara alterado a causa de somnolencia, se recomienda evitar la conducción y el manejo de máquinas complejas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos 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 de gravedad leve o moderada y de carácter transitorio.

Las siguientes reacciones adversas se han sido notificadas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Las frecuencias se definen 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).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infeción				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ^{1, 2}		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		Hiponatremia Hipomagnesemia ⁴
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Nerviosismo	Depresión		Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Vértigo	Somnolencia			
Trastornos oculares			Visión anormal		
Trastornos vasculares					Edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Faringitis Rinitis	Bronquitis Sinusitis			

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Estreñimiento Flatulencia Pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Dispepsia Sequedad de boca Eructación	Gastritis Estomatitis Alteración del gusto		Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis Ictericia Encefalopatía hepática ³		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Eritema ²	Prurito Sudoración, Reacciones bullosas ²	Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica (NET) Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor no específico Dolor de espalda	Mialgia, Calambres en las piernas Artralgia Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)			
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario	Nefritis intersticial		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Síndrome gripal	Dolor de pecho Escalofríos Pirexia			
Exploraciones complementarias		Aumento de las enzimas hepáticas ³	Aumento de peso		

¹ Incluye hinchazón facial, hipotensión y disnea.

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

³ 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).

⁴ Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (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.

4.9. Sobredosis

La experiencia hasta la fecha con sobredosis intencionadas o accidentales es 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 generalmente mínimos, representativos del perfil conocido de efectos adversos, y reversibles sin intervención médica adicional. No se conoce un antídoto específico. Rabeprazol sódico se une ampliamente a las proteínas y, por lo tanto, no es dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben usar 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 antisecretores, los benzimidazoles sustituidos, que no muestran propiedades anticolinérgicas o antagonistas de los receptores histamínicos H₂, pero que suprimen la secreción ácida gástrica mediante la inhibición específica de la enzima ATPasa H⁺/K⁺ (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 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 periodos hasta de 8 semanas, no se detectaron cambios en la histología de células tisulares enterocromafines (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.

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.

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 o de la 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.

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 ± 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 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 fármaco inalterado en orina. 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 ≤ 5 ml/min/1,73 m²), la disposición de rabeprazol fue muy similar a la observada en voluntarios sanos. En estos pacientes, el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron, aproximadamente, un 35% más bajos que los 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{máx}$ aumentó 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 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 $t_{1/2}$ que fueron de aproximadamente 1,9 y 1,6 veces los parámetros correspondientes a metabolizadores rápidos, mientras que la $C_{máx}$ sólo aumentó un 40%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos preclínicos 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 del comprimido:

Manitol
Óxido de magnesio pesado
Hidroxipropilcelulosa
Crospovidona
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Estearato de magnesio

Recubrimiento interno:

Etilcelulosa
Óxido de magnesio ligero

Recubrimiento entérico:

Ftalato de hipromelosa
Monoglicéridos diacetilados
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo en los comprimidos de 20 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster de Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio con 14, 28 y 56 comprimidos gastroresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No procede.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rabeprazol Aurovitas 10 mg comprimidos gastroresistentes EFG: 82.358
Rabeprazol Aurovitas 20 mg comprimidos gastroresistentes EFG: 82.359

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

Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2017