FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabeprazol Stada Genéricos 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG
Rabeprazol Stada Genéricos 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 la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Los comprimidos gastrorresistentes de 10 mg son de color rosa, recubiertos con película, redondos y con un diámetro de 5,35 mm.

Los comprimidos gastrorresistentes de 20 mg son de color amarillo, recubiertos con película, redondos y con un diámetro de 7,30 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabeprazol Stada Genéricos comprimidos está indicado en el tratamiento:
- de la úlcera duodenal activa
- de la úlcera gástrica activa benigna
- de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática erosiva o ulcerativa (ERGE)
- a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (tratamiento de mantenimiento de la ERGE)
- tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática)
- del síndrome de Zollinger-Ellison
- combinado con regímenes terapéuticos antibacterianos adecuados para la erradicación del *Helicobácter pylori* en pacientes con úlcera péptica. Ver sección 4.2
-

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Edad avanzada:

Úlcera Duodenal Activa y Úlcera Gástrica Activa Benigna:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La mayoría de los pacientes con úlcera duodenal activa consiguen la cicatrización en un período de cuatro semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un período adicional de cuatro semanas de tratamiento para conseguir la cicatrización. La mayoría de los pacientes con úlcera gástrica activa benigna consiguen la cicatrización en un período de seis semanas. Sin embargo, un grupo reducido de pacientes podrían requerir un período adicional de seis semanas de tratamiento para conseguir la cicatrización.

Enfermedad erosiva o ulcerativa por reflujo gastroesofágico (ERGE):
La dosis oral recomendada en esta condición es de 20 mg una vez al día durante un período de cuatro a ocho semanas.

Tratamiento a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (mantenimiento de la ERGE):
Para el tratamiento a largo plazo, se pueden utilizar como dosis de mantenimiento, dependiendo de la respuesta del paciente, 20 mg o 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 cuando se requiera.

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

Erradicación de H. pylori:
Los pacientes con infección por *H. pylori* deben ser tratados con terapia de erradicación. Se recomienda la siguiente combinación 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.

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

Ver la sección 4.4 para el uso de rabeprazol sódico en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

Forma de administración

Para vía oral.

Para las indicaciones que requieren tratamiento una vez al día, los comprimidos de Rabeprazol Stada Genéricos 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 del tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.3. Contraindicaciones

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

Embarazo y lactancia.

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 STADA Genéricos.

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 otro inhibidor de la bomba de protones o benzimidazoles sustituidos

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

Durante el periodo de post comercialización se ha informado de casos de discrasias sanguíneas (trombocitopenia y neutropenia) En la mayoría de los casos en los que no se pudo identificar una etiología alternativa, los acontecimientos no fueron complicados y se resolvieron con la interrupción del rabeprazol.

En ensayos clínicos se observaron anomalías en las enzimas hepáticas, registrándose también después de la autorización de comercialización. En la mayoría de los casos en los que no se pudo identificar una etiología alternativa, los acontecimientos no fueron complicados y se resolvieron con la interrupción del rabeprazol.

No se han observado problemas de seguridad significativos relacionados con el medicamento en un estudio de pacientes con insuficiencia hepático de leve a moderada frente a un grupo normal utilizado como control con características similares de edad y sexo. Sin embargo, dado que no hay datos clínicos sobre el uso de Rabeprazol en pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda cautela al prescribir el tratamiento con Rabeprazol STADA Genéricos 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, posiblemente, puede aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales como Salmonella, Campylobacter y Clostridium difficile (ver sección 5.1).

Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usa en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en personas de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar un 10-40% el riesgo general de fractura. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir atención de acuerdo a las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

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 Stada Genéricos se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Hipomagnesemia
Se ha notificado hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como rabeprazol, durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden aparecer manifestaciones graves de hipomagnesemia, como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pero es posible que comiencen de forma insidiosa y se pasen por alto. En la mayoría de pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la sustitución de magnesio y la suspensión del IBP.

Para los pacientes que se espere un tratamiento prolongado o que tomen IBPs con digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar la medición de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con el IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Uso concomitante de rabeprazol con metotrexato
La literatura sugiere que el uso concomitante de los IBP y metotrexato (fundamentalmente a alta 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 IBP cuando se administra metotrexato a altas dosis..

Influencia en la absorción de la vitamina B12
Rabeprazol sódico, así como todos los medicamentos bloqueantes del ácido, puede reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a 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 el tratamiento a largo plazo o si los respectivos síntomas clínicos son observados.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)
Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Rabeprazol STADA Genéricos. 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.

<u>Población pediátrica</u>
Rabeprazol sódico no está recomendado en niños, al no existir experiencia en este grupo de pacientes.

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 puede producir una interacción con compuestos cuya absorción depende del pH. La administración concomitante de rabeprazol 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 Rabeprazol STADA Genéricos.

En ensayos clínicos se han administrado antiácidos concomitantemente con rabeprazol sin que se haya observado interacción alguna con antiácidos líquidos en un ensayo específico de interacción fármaco-fármaco.

La administración concomitante en voluntarios sanos de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg con omeprazol (40 mg una vez al día) o atazanavir 400 mg con lansoprazol (60 mg una vez al día), resultó en una reducción sustancial en la exposición de atazanavir. La absorción de atazanavir es pH dependiente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aunque no se ha estudiado, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones, incluyendo rabeprazol, no deben ser administrados concomitantemente con atazanavir (ver sección 4.4).

Metotrexato
Los informes de casos, estudios farmacocinéticos poblacionales publicados y análisis retrospectivos sugieren que la administración concomitante de IBP 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 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 STADA Genéricos 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 STADA Genéricos 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 raberazol 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.

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:
- 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)
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tipo de órgano	**Frecuente**	**Poco frecuente**	**Rara**	**Muy rara**	**No conocida**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones e infestaciones	Infección				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosis		
Trastornos del sistemainmunológico			Hipersensibilidad[1,2]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia		Hiponatremia Hipomagnesemia. (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Nerviosismo	Depresión		Confusión
Trastornos del sistemanervioso	Cefalea Vértigo	Somnolencia			
Trastornos oculares			Visión anormal		
Trastornos vasculares					Edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Faringitis Rinitis	Bronquitis Sinusitis			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómito Náusea Dolor abdominal Estreñimiento Flatulencia, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Dispepsia Sequedad de boca Eructación	Gastritis Estomatitis Alteración del gusto		Colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis Ictericia Encefalopatía hepática[3]		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash Eritema[2]	Prurito Sudoración Reacciones bullosas[2]	Eritema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica (NTE), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4).
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 reproductivos y mamarios					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[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 STADA Genéricos por vez primera a pacientes con trastorno hepático grave (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, 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: Sistema digestivo y metabolismo, Medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad por 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-secretores, los benzimidazoles sustituidos, que no muestran propiedades anticolinérgicas o antagonistas de los receptores histamínicos H2, pero que suprimen la secreción ácido-gástrica mediante la inhibición específica de la enzima H^+/K^+-ATPasa (la bomba de protones o de ácido).

Efectos farmacodinámicos
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 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 inhibidor 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 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* (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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 err6neamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

..

Absorción

Rabeprazol Stada Genéricos es una formulación de rabeprazol sódico en comprimidos (gastrorresistentes) 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 (Cmáx) 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 (rango 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 o Biotransformación

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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^{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.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal terminal estable que requieren hemodiálisis de mantenimiento (aclaramiento de creatinina $\leq$ 5 ml/min/1,73 m^2), la disposición de rabeprazol fue muy similar a la observada en voluntarios sanos. En estos pacientes el AUC y la Cmáx 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Manitol
Óxido de magnesio pesado
Hidroxipropilcelulosa
Estearato magnésico

Subrecubrimiento:
Etilcelulosa
Óxido de magnesio pesado

Recubrimiento entérico:
Ftalato de hipromelosa
Dibutil sebacato
Óxido de hierro amarillo (E-172) (sólo en Rabeprazol STADA Genéricos 20 mg comprimidos gastrorresistentes)
Óxido de hierro rojo (E-172) (sólo en Rabeprazol STADA Genéricos 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 30ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres Aluminio/Aluminio en estuches de cartón.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

STADA Genéricos, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern
(Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rabeprazol Stada Genéricos 10 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, NºReg.: 75.440
Rabeprazol Stada Genéricos 20 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, NºReg.: 75.441

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

Febrero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2017

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios