

# RABEZOL® 20 mg

## Rabeprozol sódico 20 mg

### Cápsulas

#### Composición

Una cápsula de RABEZOL® 20 contiene 20 mg de Rabeprozol sódico.

#### Vía de administración

Oral

#### Grupo Farmacoterapéutico

Código ATC: A02B C04

Aparato digestivo y metabolismo: Medicamentos para el tratamiento de la úlcera péptica y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE), inhibidores de la bomba de protones.

#### Indicaciones terapéuticas de RABEZOL® 20 mg Cápsulas:

RABEZOL® 20 mg 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)
- sintomática 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* en pacientes con úlcera péptica.

#### Pozología y administración de RABEZOL® 20 mg Cápsulas:

##### Adultos/ancianos:

**Úlcera duodenal activa y úlcera gástrica activa benigna:** La dosis oral recomendada tanto para la úlcera duodenal activa como para 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 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, una cápsula de RABEZOL® 20 mg al día.

**Oral el tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico moderada o muy grave (ERGE sintomática):** 20 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 una revisión. Una vez que los síntomas hayan desaparecido, el control de los mismos puede lograrse utilizando un régimen de dosificación "a demanda" de 20 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: RABEZOL® 20 mg dos veces al día + claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1 g dos veces al día. Se puede sustituir la claritromicina por levofloxacina 500 mg una vez al día.

Para las indicaciones que requieren tratamiento una vez al día las cápsulas RABEZOL® 20 mg deberán 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 rabeprozol sódico, este régimen facilitará el cumplimiento con la terapia. Se deberá advertir a los pacientes que las cápsulas de RABEZOL® 20 mg deben de tragarse enteras, sin masticarlas ni abrirías.

**Deterioro renal y hepático:** No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal o hepático.

**Niños:** RABEZOL® 20 mg no está recomendado en niños, al no existir experiencia en este grupo de pacientes.

#### Contraindicaciones de RABEZOL® 20 mg Cápsulas

RABEZOL® 20 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a rabeprozol sódico, a los compuestos benzimidazólicos sustituidos o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación RABEZOL® 20 mg está contraindicado en el embarazo o durante la lactancia.

#### Advertencias y precauciones

La respuesta sintomática al tratamiento con rabeprozol 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 RABEZOL® 20 mg.

Los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración (particularmente aquellos que son tratados durante más de un año) deberían ser revisados regularmente. En estos pacientes se debe evaluar una posible hipomagnesemia.

Se deberá advertir a los pacientes que las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticarlas ni abrirías.

RABEZOL® 20 mg cápsulas no está recomendado en niños, al no existir experiencia en este grupo de pacientes.

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 RABEZOL® 20 mg en pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda cautela al prescribir el tratamiento con RABEZOL® 20 mg por vez primera a estos pacientes.

#### Interacciones con otros medicamentos

Rabeprozol 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 rabeprozol 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 RABEZOL® 20 mg.

En ensayos clínicos se han administrado antiácidos concomitantemente con RABEZOL® 20 mg sin que se haya observado interacción alguna con antiácidos líquidos en un ensayo específico de interacción fármaco-fármaco.

#### Embarazo y Lactancia

No hay datos sobre la seguridad de rabeprozol 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 rabeprozol sódico, aunque se produce una baja transferencia feto-placentaria en ratas. RABEZOL® 20 mg está contraindicado durante el embarazo. Se desconoce si rabeprozol 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 rabeprozol sódico en las secreciones mamarias de ratas. RABEZOL® 20 mg no debe ser utilizado, por tanto, durante la lactancia.

#### Efectos sobre la capacidad de conducción

Basándose en las propiedades farmacodinámicas y en el perfil de reacciones adversas, es poco probable que RABEZOL® 20 mg 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.

#### Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al fármaco más comúnmente reportadas, durante los ensayos clínicos controlados con rabeprozol fueron: dolor de cabeza, diarrea, olor abdominal, astenia, flatulencia, rash y sequedad de boca. La mayoría de reacciones adversas experimentadas durante los estudios clínicos fueron en cuanto a su gravedad leve o moderada, 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 (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1,000, <1/100), raras (>1/10,000, <1/1,000), muy raras (<1/10,000). Ver Tabla 1.

**Reacciones adversas. Tabla 1**

Tipo de órgano	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Infecciones e Intoxicaciones	Infección			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad <sup>1</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia	
Trastornos musculares	Insomnio	Nerviosismo	Depresión	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Vertigo	Somnolencia		
Trastornos oculares			Visión anormal	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Faringitis Rinitis	Bronquitis Sinusitis		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómito, Náusea, Dolor abdominal, Estreñimiento, Flatulencia.	Dispepsia Sequedad de boca Eructación	Gastritis Esofagitis Alteración del gusto	
Trastornos Hepatobiliares			Hepatitis, Ictericia Encefalopatía hepática <sup>2</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito Sudoración Reacciones bubulosas <sup>3</sup>	Eritema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica (NTE), Síndrome de Steven-Johnson (SSJ).
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Dolor no específico/Dolor de espalda	Malgia Calambres en las piernas Artralgia		
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario	Nefritis intersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Eriple como enfermedad	Dolor de pecho Escalofríos Pirexia		
Exploraciones complementarias		Aumento de las enzimas hepáticas <sup>4</sup>	Incremento de peso	

<sup>1</sup> Incluida hinchazón facial, hipotensión y disnea.

<sup>2</sup> Ertema, reacciones bulbosas 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 caudal al prescribir el tratamiento con RABEZOL<sup>®</sup> 20 mg por primera a pacientes con trastorno hepático grave.

Se ha reportado ginecomastia y edema periférico en los que no se ha podido excluir la relación con rabeprazol. Como estos acontecimientos adversos fueron notificados fuera de un ensayo clínico, se desconoce la incidencia de los mismos.

#### Sobredosificación de RABEZOL<sup>®</sup> 20 mg

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.

#### Farmacología de RABEZOL<sup>®</sup> 20 mg

**DCI:** Rabeprazol

#### Grupo farmacoterapéutico

Aparato digestivo y metabolismo, medicamentos para el tratamiento de la úlcera péptica y la enfermedad del tracto gastroesofágico (ERGE), inhibidores de la bomba de protones. Código ATC: A02B 04

#### 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 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, con 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 anti-secretores:** 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 inhibitorio de rabeprazol sódico sobre la secreción de ácido aumenta ligeramente con el metabolismo de los carbohidratos, o los niveles circulantes de la hormona paratiroidea, cortisol, estrógeno, testosterona, prolactina, colecistocina, seretina, glucagón, hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), renina, aldosterona u hormona somatotrófica. 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.

**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 48 meses. Los niveles séricos de gastrina aumentaron durante las primeras 2-8 semanas, reflejando los efectos inhibitorios de la secreción de ácido y permanecieron estables mientras continuó el tratamiento. Los valores de gastrina volvieron a los niveles pre-tratamiento, normalmente después de 1-2 semanas de suspensión de 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 foveales entero-cromaffinas (CEG), grado de gastritis, incidencia de gastritis atrófica, metaplasia intestinal o distribución de la infección por *H. pylori*. En más de 250 pacientes que siguieron un tratamiento continuo durante 36 meses, no se han observado cambios significativos con respecto a lo visto en el momento de iniciar el tratamiento.

**Otros efectos:** Hasta la fecha no se han observado efectos sistémicos de rabeprazol sódico sobre el SNC, sistemas cardiovascular y respiratorio. La administración de rabeprazol sódico en dosis orales de 20 mg durante 2 semanas, no tuvo efectos sobre la función de la glándula tiroidea, el metabolismo de los carbohidratos, o los niveles circulantes de la hormona paratiroidea, cortisol, estrógeno, testosterona, prolactina, colecistocina, seretina, glucagón, hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), renina, aldosterona u hormona somatotrófica. 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.

#### Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** RABEZOL<sup>®</sup> 20 mg es una formulación de rabeprazol en cápsulas. 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<sub>max</sub>) 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 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 conjugado (M1) y el ácido carboxílico (M2), siendo la sulfona (M3), el desmetil-tioler (M4) y el tioler de ácido mercáptico (M5) los metabolitos menos encontrados a niveles inferiores. Solamente el metabolito desmetil (M3) posee una pequeña actividad anti-secretores, pero no está presente en el plasma.

Tras una única dosis oral de rabeprazol sódico 20 mg marcada con C14, no se encontró en forma alguna del fármaco sin metabolizar. Alrededor del 90% de la dosis fue eliminado a través de la orina en forma de metabolitos conjugados al nitrógeno de ácido mercáptico (M5) y un ácido carboxílico (M6), además de dos metabolitos desconocidos. El resto de la dosis fue recuperado en las heces.

**Disolución renal:** En pacientes con insuficiencia renal terminal estable que requieren hemodiálisis de mantenimiento (adaramiento de creatinina <5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la disposición de rabeprazol fue muy similar a la observada en voluntarios sanos. En estos pacientes el AUC y la C<sub>max</sub> fueron, aproximadamente, el 35% más bajas 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-dilísis 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.

**Disolución Hepática:** Después de la administración de una dosis única de 20 mg de rabeprazol a pacientes con deterioro hepático crónico leve o moderado, se dobó el AUC y hubo un aumento de 2-3 veces, en la vida media de rabeprazol, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, después de la administración de 20 mg diarios, durante 7 días, el AUC aumentó solo 1,5 veces y el C<sub>max</sub> solo 1,2 veces. La vida media de rabeprazol en pacientes con deterioro hepático fue 12,3 horas en comparación con 2,1 horas en voluntarios sanos. La respuesta farmacodinámica (control del pH gástrico) en los dos grupos fue clínicamente comparable.

**Anieanos:** La eliminación de rabeprazol fue algo inferior en pacientes de edad avanzada. A los 7 días de administrar una dosis diaria de 20 mg de rabeprazol sódico, el AUC fue aproximadamente el doble, incrementándose la C<sub>max</sub> en un 60% y el t<sub>1/2</sub> aumentó en aproximadamente un 30%, en comparación con los valores observados en voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no existen indicios de acumulación de rabeprazol.

Polimorfismo CYP2C19: Después de dosis de 20 mg diarios durante 7 días, los metabolizadores lentos CYP2C19, tuvieron un AUC y un t<sub>1/2</sub> que fueron de aproximadamente 1,9 y 1,5 veces los parámetros correspondientes a metabolizadores extensivos, mientras que el C<sub>max</sub> tuvo un aumento de solo el 40%.

#### Datos preclínicos sobre seguridad de RABEZOL<sup>®</sup> 20 mg

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* de un vitro de reparación del ADN fueron negativos. Los estudios de carcinogenicidad no revelan un peligro especial para los humanos.

#### Precauciones especiales de conservación

Almacinar en un lugar fresco, a no más de 30 °C de temperatura. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

#### Presentaciones Registradas

**Presentaciones Comerciales:** Caja x 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10 rístras x 2, 4, 5, 6, 8 y 10 cápsulas + Inserto.

Caja x 1, 2 y 3 blísteres x 1, 2, 4 y 10 cápsulas + Inserto.

**Presentaciones muestra médica:** Caja x 1, 2, 3 rístras x 1, 2, 4 y 10 cápsulas + Inserto.

Caja x 1, 2 y 3 blísteres x 1, 2, 4 y 10 cápsulas + Inserto.

**Registro Sanitario N°:** 900-MEN-0716

#### VENTA BAJO RECETA MÉDICA

**Elaborado por:** Qualipharm Laboratorio Farmacéutico S.A., Av. Manuel Córdova Galaz 0e4-175 y Esperanza, Quito-Ecuador.  
**Distribuido por:** Laboratorios Eurostaga S.A. Paull Rivet E30-54 y José Orton, Edificio Mokai Piso 5 Oficina 504, Quito-Ecuador.