

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA  
RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rabeprazolnatrium 10 mg Teva, maagsapresistente tabletten

Rabeprazolnatrium 20 mg Teva, maagsapresistente tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Rabeprazolnatrium 10 mg Teva bevat 10 mg rabeprazolnatrium per maagsapresistente tablet.

Rabeprazolnatrium 20 mg Teva bevat 20 mg rabeprazolnatrium per maagsapresistente tablet.

### Hulpstof met bekend effect:

Rabeprazolnatrium 10 mg Teva bevat 0,34 mg lactose per maagsapresistente tablet.

Rabeprazolnatrium 20 mg Teva bevat 0,68 mg lactose per maagsapresistente tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tablet.

10 mg: roze, ronde tablet, met aan een zijde een opdruk in zwarte inkt van "N" en "10".

20 mg: gele, ronde tablet, met aan een zijde een opdruk in zwarte inkt van "93" "64". Blanco aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Rabeprazolnatrium Teva tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- actief ulcus duodeni
- actief benigne ulcus ventriculi
- symptomatisch eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GORZ)
- langdurige behandeling van gastro-oesofageale reflux (onderhoudsdosis t.b.v. GORZ)
- symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GORZ)
- Zollinger-Ellison syndroom
- eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinatie met geschikte antibacteriële therapie bij patiënten met peptische ulcera (zie rubriek 4.2)

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA  
RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

### **Dosering**

#### ***Volwassenen/ouderen***

#### ***Actief ulcus duodeni en actief benigne ulcus ventriculi***

De aanbevolen orale dosis voor zowel actief ulcus duodeni als actief benigne ulcus ventriculi is 20 mg, eenmaal daags 's morgens in te nemen.

De meeste patiënten met actief ulcus duodeni genezen binnen vier weken. Een aantal patiënten behoeft mogelijk echter vier extra weken therapie om te genezen.

De meeste patiënten met actief benigne ulcus ventriculi genezen binnen zes weken. Ook in dit geval behoeft een aantal patiënten mogelijk echter zes weken extra therapie om te genezen.

#### ***Eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GORZ)***

De aanbevolen orale dosis voor deze aandoening is 20 mg, gedurende vier tot acht weken eenmaal daags in te nemen.

#### ***Langdurige behandeling van gastro-oesofageale reflux (onderhoudsdosis t.b.v. GORZ)***

Voor langdurige behandeling kan, op geleide van klachten van de patiënt, een onderhoudsdosis van 10 of 20 mg eenmaal daags worden gebruikt.

#### ***Symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GORZ)***

Bij patiënten zonder oesofagitis eenmaal daags 10 mg. Als de symptomen na vier weken behandeling niet onder controle zijn, dient de patiënt verder te worden onderzocht. Nadat de symptomen zijn verdwenen kunnen ze vervolgens onder controle gehouden worden door, alleen indien nodig, eenmaal daags 10 mg toe te dienen als de klachten terugkomen.

#### ***Zollinger-Ellison syndroom***

De aanbevolen startdosis voor volwassenen is 60 mg eenmaal daags. De dosis mag verhoogd worden naar 120 mg per dag op basis van de individuele behoefte van de patiënt. Eenmaal daagse doseringen tot 100 mg/dag mogen worden gegeven. Het is aan te bevelen een dosis van 120 mg te verdelen in 60 mg tweemaal daags. De behandeling dient voortgezet te worden zolang dit klinisch noodzakelijk is.

#### ***Eradicatie van *H. pylori****

Patiënten met een *H. pylori*-infectie moeten behandeld worden met een eradicatietherapie. De volgende combinatie wordt aanbevolen (toediening gedurende 7 dagen).

Rabeprazolnatrium Teva 20 mg tweemaal per dag + claritromycine 500 mg tweemaal per dag + amoxicilline 1 g tweemaal per dag.

#### ***Nier- en leverinsufficiëntie***

Voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn geen aanpassingen van de dosis vereist.

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA  
RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

Zie rubriek 4.4 voor gebruik van rabeprazolnatrium bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

*Pediatrische patiënten*

Rabeprazolnatrium Teva wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, aangezien er geen ervaring is met het gebruik bij deze groep.

**Wijze van toediening**

Voor indicaties die een eenmaal daagse behandeling vereisen, dient Rabeprazolnatrium Teva 's morgens vóór het eten te worden ingenomen en hoewel is aangetoond dat het tijdstip van de dag noch voedselinname enig effect op de activiteit heeft, zal door dit regimen de therapietrouw bevorderen.

Men dient de patiënt erop te wijzen dat de tabletten niet mogen worden gekauwd of verpulverd maar heel moeten worden doorgeslikt.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Rabeprazolnatrium is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Een symptomatische respons op rabeprazolnatrium wil niet zeggen dat geen gastrische of oesofageale maligniteit aanwezig is. De mogelijkheid van maligniteit moet derhalve vóór aanvang van de behandeling met rabeprazolnatrium worden uitgesloten.

Patiënten die langdurig worden behandeld (vooral bij gebruik langer dan een jaar) moeten onder geregeld toezicht blijven.

Een risico van kruisovergevoeligheid met andere protonpompremmers (PPI's) of gesubstitueerde benzimidazolen kan niet worden uitgesloten.

Men dient de patiënten erop te wijzen dat de tabletten niet mogen worden gekauwd of verpulverd maar heel moeten worden doorgeslikt.

*Pediatrische patiënten*

Rabeprazolnatrium Teva wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen aangezien er geen ervaring is met het gebruik bij deze groep.

Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van bloeddyscrasieën (trombocytopenie en neutropenie). In de meeste gevallen waarin geen andere etiologie kan worden gevonden, waren de voorvallen

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

ongecompliceerd en verdwenen na het stoppen met rabeprazol.

Afwijkingen in de leverenzymen zijn waargenomen in klinische studies en zijn ook na de toelating op de markt gerapporteerd. In de meeste gevallen waarin geen andere etiologie kan worden gevonden, waren de voorvallen ongecompliceerd en verdwenen na het stoppen met rabeprazol.

In een onderzoek waarbij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie werden vergeleken met, wat geslacht en leeftijd betreft, corresponderende controlegroepen, werden geen aanwijzingen voor significante veiligheidsproblemen in verband met het geneesmiddel waargenomen. Omdat er echter geen klinische gegevens zijn betreffende het gebruik van rabeprazolnatrium bij de behandeling van patiënten met ernstige leverdisfunctie, wordt de voorschrijvend arts geadviseerd de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer dergelijke patiënten voor het eerst op een behandeling met rabeprazolnatrium worden ingesteld.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met rabeprazolnatrium wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Behandeling met PPI's, waaronder rabeprazolnatrium, kan mogelijk het risico op gastro-intestinale infecties vergroten zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

### **Botfracturen**

PPI's, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatoire studies suggereren dat PPI's het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen.

Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

### **Hypomagnesiëmie**

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met PPI's zoals rabeprazolnatrium. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die PPI's gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de PPI behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

### **Gelijktijdig gebruik van rabeprazol met methotrexaat**

De literatuur suggereert dat gelijktijdig gebruik van PPI's met methotrexaat (vooral bij hoge dosis, zie informatie over voorschrijven van methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

metabool kunnen verhogen en verlengen, wat mogelijk kan leiden tot methotrexaat toxiciteit. Bij toediening van een hoge dosis methotrexaat kan een tijdelijke stopzetting van de PPI worden overwogen bij sommige patiënten.

#### **Invloed op de vitamine B12 absorptie**

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan rabeprozolnatrium de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging genomen worden bij langdurige behandeling van patiënten met verminderde lichaamsreserves vitamine B12 of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie, of als bijbehorende klinische symptomen worden waargenomen.

#### **Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)**

PPI's worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Rabeprozolnatrium Teva stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een PPI kan het risico van SCLE bij gebruik van andere PPI's verhogen.

#### **Nierinsufficiëntie**

Bij patiënten die rabeprozol gebruiken is acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) waargenomen, die zich op elk moment tijdens de behandeling met rabeprozol kan voordoen (zie rubriek 4.8).

Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierinsufficiëntie.

Bij vermoeden van TIN moet het gebruik van rabeprozol worden gestaakt en moet onmiddellijk een gepaste behandeling worden gestart.

#### **Interferentie met laboratoriumtests**

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Rabeprozolnatrium Teva ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de PPI worden herhaald.

#### **Hulpstoffen**

##### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 29 september 2022**

**Bladzijde : 6**

Rabeprazolnatrium veroorzaakt een ingrijpende en langdurige remming van de maagsapsecretie. Er was sprake van een mogelijke interactie met verbindingen die een pH-afhankelijke absorptie hebben. Gelijktijdige toediening van rabeprazolnatrium met ketoconazol of itraconazol kan leiden tot een significante vermindering van de plasmaspiegels van de antischimmelmiddelen. Daarom kan het nodig zijn om individuele patiënten te volgen om na te gaan of een dosisaanpassing van ketoconazol of itraconazol nodig is bij gelijktijdige inname van rabeprazolnatrium.

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd waarbij gelijktijdig met rabeprazolnatrium ook antacida werden toegediend. In een specifiek geneesmiddel-geneesmiddel interactie-onderzoek werd geen interactie met vloeibare antacida waargenomen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg met omeprazol (40 mg eenmaal daags) of atazanavir 400 mg met lansoprazol (60 mg eenmaal daags) aan gezonde vrijwilligers leidde tot een aanmerkelijke vermindering in atazanavirblootstelling. De absorptie van atazanavir is afhankelijk van de pH. Hoewel niet onderzocht, worden dezelfde resultaten verwacht met andere PPI's. Daarom dienen PPI's, met inbegrip van rabeprazol, niet gelijktijdig te worden toegediend met atazanavir (zie rubriek 4.4).

#### **Methotrexaat**

Case reports, gepubliceerde farmacokinetische populatie studies en retrospectieve analyses suggereren dat gelijktijdig toediening van PPI's met methotrexaat (vooral bij hoge dosis, zie informatie over voorschrijven van methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metaboliet hydroxymethotrexaat kunnen verhogen en verlengen. Er zijn echter geen formele onderzoeken met methotrexaat en PPI's uitgevoerd.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van rabeprazol tijdens de zwangerschap bij de mens. Voortplantingsstudies bij ratten en konijnen hebben geen aanwijzingen opgeleverd van een verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus ten gevolge van rabeprazolnatrium, hoewel bij ratten wel een geringe overdracht tussen de placenta en de foetus optreedt. Rabeprazolnatrium Teva is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

##### ***Borstvoeding***

Het is niet bekend of rabeprazolnatrium bij de mens via de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven. Rabeprazolnatrium wordt bij de rat echter uitgescheiden door de mamklieren. Rabeprazolnatrium Teva mag derhalve niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Gezien de farmacodynamische eigenschappen en het bijwerkingenprofiel is het onwaarschijnlijk dat

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

rabeprazolnatrium de rijvaardigheid nadelig beïnvloedt of het vermogen om machines te bedienen aantast. Als de waakzaamheid echter vermindert ten gevolge van slaperigheid, dan verdient het aanbeveling geen vervoermiddel te besturen of ingewikkelde machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen gedurende gecontroleerd klinisch onderzoek met rabeprozol, waren: hoofdpijn, diarree, buikpijn, astenie, flatulentie, huiduitslag en droge mond. De meeste tijdens klinisch onderzoek waargenomen bijwerkingen waren mild of matig ernstig in ernst en van voorbijgaande aard.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek en tijdens postmarketingervaring.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

*Soms* ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

*Zelden* ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

*Zeer zelden* ( $< 1/10.000$ )

*Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Infectie				
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Leukocytose		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid <sup>1,2</sup>		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Anorexie		Hyponatriëmie Hypomagnesiëmie <sup>4</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid	Nervositeit	Depressie		Verwardheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid			
<i>Oogaandoeningen</i>			Visusstoornis		
<i>Bloedvataandoeningen</i>					Perifeer oedeem
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Hoest Faryngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Diarree Braken Misselijkheid Buikpijn Obstipatie Flatulentie Fundic gland poliepen	Dyspepsie Droge mond Oprispingen	Gastritis Stomatitis Smaakstoornis		Microscopische colitis

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

	(benigne)				
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Hepatitis Geelzucht Hepatische Encefalopathie <sup>3</sup>		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Huiduitslag Erytheem <sup>2</sup>	Pruritus Transpireren Bulleuze reacties <sup>2</sup>	Erythema multiforme Toxische epidermale necrolyse (TEN) Stevens- Johnson syndroom (SJS)	Subacute cutane lupus erythematosus <sup>4</sup>
<i>Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen</i>	Aspecifieke pijn Rugpijn	Myalgie Beenkramp Artalgie Heup-, pols- en wervelkolom- fracturen <sup>4</sup>			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Urineweginfectie	Tubulo-interstitiële nephritis (die kan leiden tot nierinsufficiëntie)		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					Gynecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie Griepachtige ziekte	Pijn op de borst Koude rillingen Pyrexie			
<i>Onderzoeken</i>		Leverenzymen verhoogd <sup>3</sup>	Gewichtstoename		

<sup>1</sup> Omvat ook gezwollen gezicht, hypotensie en dyspneu

<sup>2</sup> Erytheem, bulleuze reacties en overgevoeligheidsreacties verdwijnen doorgaans na het stoppen van de behandeling

<sup>3</sup> Incidentele meldingen van hepatische encefalopathie zijn ontvangen van patiënten met een onderliggende cirrose. De arts wordt geadviseerd de nodige voorzichtigheid in acht te nemen als rabeprazolnatrium voor het eerst gestart wordt bij de behandeling van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4)

<sup>4</sup> Zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Vooralsnog is ervaring met opzettelijke of toevallige overdosering beperkt. De maximale vastgestelde blootstelling was niet hoger dan 60 mg tweemaal daags of 160 mg eenmaal daags. De effecten zijn in



**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 29 september 2022**

**Bladzijde : 9**

het algemeen minimaal en komen overeen met het bekende bijwerkingenprofiel. Zij zijn reversibel zonder verdere medische tussenkomst. Er is geen specifiek antidotum bekend. Rabeprazolnatrium bindt zich in hoge mate aan eiwitten en kan daardoor niet gemakkelijk worden gedialyseerd. De behandeling dient, zoals in alle gevallen van overdosering, symptomatisch te zijn met gebruik van algemene ondersteunende maatregelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*Farmacotherapeutische categorie:* spijsverteringskanaal en metabolisme, geneesmiddelen voor maagzweren en gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ), PPI's  
*ATC-code:* A02BC04

#### *Werkingsmechanisme*

Rabeprazolnatrium behoort tot de klasse van secretieremmende verbindingen, de gesubstitueerde benzimidazolen, die geen anticholinerge of H<sub>2</sub>-histamineantagonistische eigenschappen hebben maar de maagsapsecretie onderdrukken door specifieke remming van het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (de zuur- of protonpomp). Het effect is dosisafhankelijk en leidt tot remming van zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulant. Uit dierproeven blijkt dat rabeprazolnatrium na toediening snel uit het plasma en het maagslijmvlies verdwijnt. Rabeprazol is een zwakke base en wordt na alle doses snel geabsorbeerd en geconcentreerd in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Rabeprazol wordt door protonering omgezet in de actieve sulfonamidevorm en reageert vervolgens met cysteïne dat op de protonpomp beschikbaar is.

#### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

##### *Secretieremmende werking*

Na orale toediening van een rabeprazolnatriumdosis van 20 mg vangt het secretieremmende effect binnen een uur aan en bereikt binnen twee tot vier uur een maximum. De remming van de basale en door voedsel opgewekte zuursecretie 23 uur na de eerste dosis rabeprazolnatrium is respectievelijk 69% en 82% en deze remming duurt maximaal 48 uur voort. Het remmende effect van rabeprazolnatrium op de zuursecretie neemt bij herhaalde eenmaaldaagse doses een weinig toe en bereikt na drie dagen een dynamisch evenwicht. Nadat het gebruik van het geneesmiddel wordt gestaakt, keert de secretieactiviteit gedurende een periode van 2 tot 3 dagen weer terug naar normaal.

Verminderd maagzuur door alle middelen, inclusief PPI's zoals rabeprazol, verhoogt het aantal bacteriën die normaal aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Behandeling met PPI's kan mogelijk het risico op gastrointestinale infecties vergroten zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile*.

##### *Effect op gastrine in serum*

In klinische onderzoeken kregen patiënten gedurende maximaal 43 maanden eenmaal daags 10 of 20 mg rabeprazolnatrium toegediend. De gastrineconcentratie in serum nam gedurende de eerste 2 tot

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

8 weken toe, als weerslag van de remmende werking op de zuursecretie en bleef stabiel tijdens voortzetting van de behandeling. De gastrinewaarden keerden gewoonlijk binnen 1 tot 2 weken na onderbreking van de therapie weer terug tot het niveau van vóór de behandeling.

In maagbipten afkomstig uit het antrum en de fundus van meer dan 500 patiënten die gedurende maximaal 8 weken rabeprazol of een vergelijkbare behandeling ontvingen, waren geen veranderingen waarneembaar in de histologie van ECL-cellen, mate van gastritis, incidentie van atrofische gastritis, intestinale metaplasie of distributie van een infectie met *H. pylori*. Bij meer dan 250 patiënten die tijdens continue therapie over een periode van 36 maanden werden gevolgd, werd geen significante wijziging in de basislijnresultaten waargenomen.

#### *Overige effecten*

Er zijn vooralsnog geen systemische effecten van rabeprazolnatrium op het centrale zenuwstelsel, cardiovasculaire of ademhalingsstelsel gevonden. Rabeprazolnatrium, oraal toegediend in een dosis van 20 mg gedurende 2 weken, had geen effect op de functie van de schildklier, op het koolhydraatmetabolisme of op de circulerende concentraties van parathyroïd hormoon, cortisol, oestrogeen, testosteron, prolactine, cholecystokinine, secretine, glucagon, follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH), renine, aldosteron of somatotrofine.

Onderzoeken bij vrijwilligers toonden aan dat rabeprazolnatrium geen klinisch significante interacties heeft met amoxicilline. Rabeprazol heeft geen negatieve invloed op de plasmaconcentraties van amoxicilline of claritromycine wanneer het samen wordt ingenomen ter eradicatie van een *H. pylori*-infectie hoog in het maag-darmkanaal.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van PPI's vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

#### *Pediatrische patiënten*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rabeprazolnatrium in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met gastro-oesofageale reflux (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met rabeprazolnatrium in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van Zollinger-Ellison syndroom, ulcus duodeni en ulcus ventriculi (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 29 september 2022**

**Bladzijde : 11**

**Absorptie**

Rabeprazolnatrium Teva is een maagsapresistente formulering van rabeprazolnatrium in tabletvorm. Deze formulering is noodzakelijk omdat rabeprazol instabiel is in een zuur milieu. De absorptie van rabeprazol begint derhalve pas nadat het tablet de maag heeft verlaten. De absorptie is snel. De piekplasmawaarde van rabeprazol wordt ongeveer 3,5 uur na een dosis van 20 mg bereikt. De piekplasmawaarde ( $C_{max}$ ) van rabeprazol en de AUC verlopen lineair over een dosisbereik van 10 mg tot 40 mg. De absolute biologische beschikbaarheid van een orale dosis van 20 mg (vergeleken met intraveneuze toediening) is ongeveer 52%, voor een belangrijk deel door de pre-systemische metabolisering. De biologische beschikbaarheid lijkt bovendien niet toe te nemen na herhaalde toediening. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer één uur (variatie: 0,7 tot 1,5 uur) en de totale lichaamsklaring wordt geschat op  $283 \pm 98$  ml/min. Er was geen klinisch relevante interactie met voedsel. De absorptie van rabeprazolnatrium wordt niet beïnvloed door voedsel of het dagelijkse tijdstip van inname van de behandeling.

**Distributie**

Rabeprazol wordt bij de mens voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwit.

**Biotransformatie**

Rabeprazolnatrium wordt, evenals andere vertegenwoordigers van de klasse van PPI, gemetaboliseerd via cytochroom-P450 (CYP450), het leverenzymstelsel dat geneesmiddelen metaboliseert. *In vitro* studies met menselijke lever microsomen geven aan dat rabeprazolnatrium gemetaboliseerd wordt door isoenzymen van CYP450 (CYP2C19 en CYP3A4). In deze studies induceert noch remt rabeprazol CYP3A4 bij te verwachten humane plasmaconcentraties; en ofschoon *in vitro* studies niet altijd voorspellend zijn voor de *in vivo* status geven deze bevindingen aan dat er geen interactie is te verwachten tussen rabeprazol en ciclosporine. Bij de mens zijn de thioëther (M1) en carbonzuur (M6) de belangrijkste plasmametabolieten, terwijl de sulfon (M2), desmethylthioëther (M4) en het mercapturinezuurconjugaat (M5) minder belangrijke metabolieten zijn die in lagere concentraties worden waargenomen. Alleen de desmethylmetaboliet (M3) heeft een geringe secretieremmende activiteit maar komt niet voor in plasma.

**Eliminatie**

Na een enkele orale dosis van 20 mg rabeprazolnatrium gelabeld met  $^{14}C$  werd geen ongewijzigd geneesmiddel in de urine uitgescheiden. Ongeveer 90% van de dosis werd via de urine geëlimineerd in de vorm van twee metabolieten: een mercapturinezuurconjugaat (M5) en een carbonzuur (M6), naast twee onbekende metabolieten. De rest van de dosis werd in de feces teruggevonden.

**Sekse**

De farmacokinetische parameters na toediening van een enkele dosis rabeprazolnatrium van 20 mg verschillen na aanpassing voor lichaamsgewicht en lengte niet significant tussen de seksen.

**Nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met stabiel nierfalen in het laatste stadium die onderhoudsdialyse ondergingen (creatinineklaring  $\leq 5$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) leek de verdeling van rabeprazol sterk op die bij gezonde

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA**  
**RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA**  
**maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

vrijwilligers. De AUC en  $C_{max}$  was bij deze patiënten ongeveer 35% lager dan bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde halfwaardetijd van rabeprazol was bij gezonde vrijwilligers 0,82 uur, 0,95 uur bij patiënten tijdens nierdialyse en 3,6 uur na nierdialyse. De klaring van het geneesmiddel bij patiënten met nierfunctiestoornissen die onderhoudsdialyse vereisen, was ongeveer tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers.

#### **Leverinsufficiëntie**

Bij patiënten met lichte tot matige chronische leverfunctiestoornissen verdubbelde de AUC vergeleken bij gezonde vrijwilligers na toediening van een enkele dosis rabeprazol van 20 mg en er was sprake van een 2- tot 3-voudige toename in de halfwaardetijd van rabeprazol. Na een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende 7 dagen was de AUC echter slechts met een factor 1,5 toegenomen en de  $C_{max}$  slechts met een factor 1,2. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen bedroeg de halfwaardetijd van rabeprazol 12,3 uur vergeleken met 2,1 uur bij gezonde vrijwilligers. De farmacodynamische respons bij de twee groepen (bepaling van pH in de maag) was klinisch vergelijkbaar.

#### **Ouderen**

De eliminatie van rabeprazol was bij ouderen enigszins verlaagd. Na een dagelijkse dosis rabeprazolnatrium van 20 mg gedurende 7 dagen werd, vergeleken met jonge gezonde vrijwilligers, de AUC ongeveer tweemaal zo groot, nam de  $C_{max}$  toe met 60% en nam de  $t_{1/2}$  toe met ongeveer 30%. Er waren echter geen aanwijzingen voor accumulatie van rabeprazol.

#### **CYP2C19-polymorfisme**

Na een dagelijkse dosis rabeprazol van 20 mg gedurende 7 dagen waren de AUC en  $t_{1/2}$  bij langzaam metaboliserende CYP2C19-genotypen respectievelijk 1,9- en 1,6-maal zo groot als de corresponderende parameters bij snel metaboliserende genotypen terwijl de  $C_{max}$  slechts 40% was toegenomen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische effecten werden slechts waargenomen bij blootstelling aan doses die de maximaal toelaatbare dosis bij de mens zodanig te boven gingen dat de veiligheidsrisico's met betrekking tot de gegevens uit dierproeven bij de mens verwaarloosbaar zijn.

Mutageniteitsonderzoeken gaven eensluidende resultaten. Proeven in een van de muis afkomstige lymfoomcellijn waren positief maar *in vivo*-micronucleusproeven en zowel *in vitro* als *in vivo* DNA-reparatieproeven waren negatief. Carcinogeniteitsproeven wezen niet op een bijzonder gevaar voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA  
RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

Tabletkern:

Mannitol  
Licht gesubstitueerde hydroxypropylcellulose  
Zwaar magnesiumoxide  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose (E464)  
Cellulose, microkristallijn  
Stearinezuur  
Titaniumdioxide (E171)  
Hypromelloseftalaat  
Triethylcitraat  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
20 mg: Zwart ijzeroxide (E172)

Drukinkt:

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Ammonium hydroxide  
Propyleenglycol

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

**6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

10 mg: Aluminium-aluminium (PVC/Aluminium/polyamide/aluminium) blisters bevattende 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 en 120 maagsapresistente tabletten.

**RABEPRAZOLNATRIUM 10 MG TEVA  
RABEPRAZOLNATRIUM 20 MG TEVA  
maagsapresistente tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 29 september 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Eenheidsafleververpakking van 50 en 98 maagsapresistente tabletten.

20 mg: Aluminium-aluminium (PVC/Aluminium/polyamide/aluminium) blisters in omdoos, bevattende 1, 7, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 57, 60, 75, 98, 100 en 120 maagsapresistente tabletten.

Eenheidsafleververpakking van 50 en 98 maagsapresistente tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 102611, maagsapresistente tabletten 10 mg

RVG 102618, maagsapresistente tabletten 20 mg

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2011

Datum van laatste verlenging: 25 februari 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 oktober 2022.

0922.17v.FN