

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rabeprazolnatrium Sandoz 10 mg, maagsapresistente tabletten
Rabeprazolnatrium Sandoz 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rabeprazolnatrium Sandoz 10 mg
Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg rabeprazolnatrium

Hulpstof met bekend effect
Elke maagsapresistente tablet bevat 0,71 mg natrium (0,03 mmol).

Rabeprazolnatrium Sandoz 20 mg
Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg rabeprazolnatrium

Hulpstof met bekend effect
Elke maagsapresistente tablet bevat 1,42 mg natrium (0,06 mmol).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten

Rabeprazolnatrium Sandoz 10 mg
roze, ronde, biconvexe, filmomhulde maagsapresistente tablet.

Rabeprazolnatrium Sandoz 20 mg
gele, ronde, biconvexe, filmomhulde maagsapresistente tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rabeprazolnatrium Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 heeft 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 heeft een aantal patiënten mogelijk echter zes weken extra therapie om te genezen.

Eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GOR): 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. GOR): Voor langdurige behandeling kan op geleide van klachten van de patiënt een onderhoudsdosis Rabeprazolnatrium Sandoz van 20 of 10 mg eenmaal daags worden gebruikt.

Symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GOR): 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 ondercontrole gehouden worden door, alleen indien nodig, eenmaal daags 10 mg toe te dienen als de klachten terugkomen.

Zollinger-Ellison syndroom: de aanbevolen startdosis 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 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 Sandoz 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. Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik' voor het gebruik van Rabeprazolnatrium Sandoz bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten:

Rabeprazolnatrium Sandoz 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 Sandoz 's morgens vóór het eten ingenomen te worden; alhoewel noch het tijdstip van de dag noch voedselinname een effect vertoonde op de activiteit van rabeprazolnatrium, zal dit regime de therapietrouw bevorderen.

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

4.3 Contra-indicaties

Rabeprazolnatrium Sandoz is gecontraïndiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Rabeprazolnatrium Sandoz is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding.

4.4 Speciale 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 Sandoz 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 of gesubstitueerde benzimidazolen kan niet worden uitgesloten.

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

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

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

Een behandeling met protonpompremmers, waaronder Rabeprazolnatrium Sandoz kan het risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile* verhogen (zie rubriek 5.1).

Protonpompremmers, 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. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers 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 een protonpompremmer zoals Rabeprazolnatrium Sandoz. 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 protonpompremmer.

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

Gelijktijdig gebruik van rabeprazol en methotrexaat

Literatuur wijst erop dat gelijktijdig gebruik van protonpompremmers en methotrexaat (voornamelijk in een hoge dosering; zie de voorschrijfinformatie van methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metaboliet kan verhogen en verlengen. Dit kan leiden tot toxiciteit van methotrexaat. Het tijdelijk onthouden van de protonpompremmer kan bij sommige patiënten worden overwogen bij toediening van hoge dosissen methotrexaat.

Invloed op de vitamine B12 absorptie

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan rabeprazolnatrium 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)

Protonpompremmers 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 Rabeprazolnatrium Sandoz stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Nierfunctiestoornis

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die rabeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met rabeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo- interstitiële nefritis kan zich ontwikkelen tot nierfalen. Rabeprazol moet worden gestaakt in geval van verdenking op TIN en een passende behandeling dient onmiddellijk te 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 {naam geneesmiddel} 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 protonpompremmer worden herhaald.

Pediatrische populatie

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

Rabeprazolnatrium Sandoz bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rabeprazolnatrium veroorzaakt een ingrijpende en langdurige remming van de maagsapsecretie. Er was sprake van een mogelijke interactie met verbindingen die een pHafhankelijke 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 patiënten te volgen om na te gaan of een dosisaanpassing nodig is als ketoconazol of itraconazol gelijktijdig gebruikt worden met Rabeprazolnatrium Sandoz.

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd waarbij gelijktijdig met rabeprazol 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 protonpompremmers. Daarom dienen PPI's, met inbegrip van rabeprazol, niet gelijktijdig te worden toegediend met atazanavir (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Verslagen, gepubliceerde farmacokinetische onderzoeken en retrospectieve analyses wijzen erop dat gelijktijdige toediening van PPI's en methotrexaat (voornamelijk in hoge dosissen; zie voorschrijfinformatie voor methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metaboliet

kan verhogen en verlengen. Er werden echter geen formele geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd voor methotrexaat met PPI's.

4.6 Vruchtbaarheid, 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 Sandoz is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd.

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

4.8 Bijwerkingen

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 en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek en tijdens postmarketingervaring. De bijwerkingen worden als volgt uitgedrukt: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: infectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheid^{1,2}

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: anorexie

Niet bekend: hyponatremie, hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid
Soms: nervositeit
Zelden: depressie
Niet bekend: verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid
Soms: slaperigheid

Oogaandoeningen

Zelden: visusstoornissen

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: perifere oedeem

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest, faryngitis, rhinitis
Soms: bronchitis, sinusitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, flatulentie, fundic gland poliepen (benigne)
Soms: dyspepsie, droge mond, oprispingen
Zelden: gastritis, stomatitis, smaakstoornissen
Niet bekend: microscopische colitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, geelzucht, hepatische encefalopathie³

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash, erytheem²
Zelden: pruritus, transpireren, bulleuze reacties²
Zeer zelden: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend: Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: specifieke pijn, rugpijn
Soms: myalgie, beenkrampen, artralgie, heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineweginfectie
Zelden: tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke ontwikkeling tot nierfalen)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: gynecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: asthenie, griepachtige ziekte

Zelden: pijn op de borst, rillingen, pyrexie

Onderzoeken

Soms: verhoogde leverenzymen³

Zelden: gewichtstoename.

¹ Omvat ook gezwollen gezicht, hypotensie en dyspnoe

² Erytheem, bulleuze reacties en overgevoeligheidsreacties verdwijnen doorgaans na het stoppen van de behandeling.

³ 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 Sandoz voor het eerst gestart wordt bij de behandeling van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

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.

4.9 Overdosering

De ervaring met opzettelijke of toevallige overdosering is beperkt. De maximale vastgestelde blootstelling was niet hoger dan 60 mg tweemaal daags of 160 mg eenmaal daags. De effecten zijn in 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 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 groep: Spijsverteringskanaal en metabolisme, geneesmiddelen voor maagzweren en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpomp-remmers
ATC-code: A02BC04

Werkingsmechanisme: Rabeprazolnatrium behoort tot de klasse van secretieremmende verbindingen, de gesubstitueerde benzimidazolen, die geen anticholinerge of H₂-histamineantagonistische eigenschappen hebben maar de maagsapsecretie onderdrukken door specifieke remming van het enzym H⁺/K⁺-ATPase (de zuur- of protonpomp). Het effect is dosisafhankelijk en leidt tot remming van zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulans. Uit dierproeven blijkt dat rabeprazolnatrium na toediening snel uit het plasma en de tunica mucosa ventriculi 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.

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 zijn 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. Een vermindering van de aciditeit in de maag van welke oorzaak dan ook, waaronder door protonpompremmers zoals rabeprazol, verhoogt het aantal bacteriën aanwezig in het maag-darmstelsel. Het is mogelijk dat de behandeling met protonpompremmers het risico verhoogt op gastro-intestinale infecties 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 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 maagbiopten 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 parathyroïdhormoon, cortisol, oestrogeen, testosteron, prolactine, cholecystokininesecretie, glucagon, follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH), renine, aldosteron of somatotrofine.

Onderzoekingen 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 protonpompremmers 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Rabeprazolnatrium Sandoz 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 (C_{max}) van rabeprazol wordt ongeveer 3,5 uur na een dosis van 20 mg bereikt. De piekplasmawaarde 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 ± 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 en eliminatie: Rabeprazolnatrium wordt, evenals andere vertegenwoordigers van de klasse van protonpompremmers (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. Na een enkele orale dosis van 20 mg rabeprazolnatrium gelabeld met ¹⁴C 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 faeces 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.

Nierdisfunctie: Bij patiënten met stabiel nierfalen in het laatste stadium die onderhoudsdialyse ondergingen (creatinineklaring ≤ 5 ml/min./1,73 m²) leek de verdeling van rabeprazol sterk op die bij gezonde 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.

Leverdisfunctie: 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 twee- tot drievoudige 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 halfwaardetijd toe met ongeveer 30%. Er waren echter geen aanwijzingen voor accumulatie van rabeprazol.

CYP2C19-polymorfisme: Na een dagelijkse dosis rabeprazolnatrium van 20 mg gedurende 7 dagen waren de AUC en halfwaardetijd 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

Tabletkern:

Calciumhydroxide
Mannitol
Licht gesubstitueerde hydroxypropylcellulose
Natriumstearylfumaraat

Coating 1:

Hypromellose
Talk.

Maagsapresistente coating 2 (10 mg):

Hypromelloseftalaat
Dibutylsebacaat

Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaniumoxide (E 71)

Maagsapresistente coating 2 (20 mg):

Hypromelloseftalaat
Dibutylsebaaat
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumoxide (E 71)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

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

Al/Al blister met droogmiddel: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 37, 50, 56, 60, 75, 90, 98, 100 of 120 maagsapresistente tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103372 (10 mg)
RVG 103373 (20 mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 2010

Datum van de hernieuwing van de vergunning: 26 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024