


<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 1 van 13

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rabeprazolnatrium Auro 10 mg, maagsapresistente tabletten  
Rabeprazolnatrium Auro 20 mg, maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Rabeprazol 10 mg maagsapresistente tablet bevat rabeprazolnatrium, overeenkomend met 9,42 mg rabeprazol.

Elke Rabeprazol 20 mg maagsapresistente tablet bevat rabeprazolnatrium, overeenkomend met 18,85 mg rabeprazol.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

10 mg: Roze, omhulde, ellipsvormige, biconvexe tablet.

20 mg: Gele, omhulde, ellipsvormige, biconvexe tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Rabeprazolnatrium Auro maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:


- actief ulcus duodeni
- actief benigne ulcus ventriculi
- symptomatisch eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).
- langdurige behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (onderhoudsbehandeling 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 toepasselijke 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.

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> <b>RVG 105048 en 105071</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2010 Pag. 2 van 13
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

De meeste patiënten met actief ulcus duodeni genezen binnen vier weken. Een beperkt aantal patiënten kan echter mogelijk vier extra weken therapie nodig hebben om te genezen. De meeste patiënten met actief benigne ulcus ventriculi genezen binnen zes weken. Echter ook hier kan een beperkt aantal patiënten zes weken extra therapie nodig hebben om te genezen.

*Eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ):* De aanbevolen orale dosis voor deze aandoening is eenmaal daags 20 mg, gedurende vier tot acht weken.

*Langdurige behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (onderhoudsbehandeling GORZ):* Voor langdurige behandeling kan een onderhoudsdosis rabeprazol van eenmaal daags 20 of 10 mg worden gebruikt, afhankelijk van de respons van de patiënt.

*Symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale refluxziekte (symptomatische GORZ):* Bij patiënten zonder oesofagitis eenmaal daags 10 mg. Als de symptomen na vier weken behandeling niet onder controle zijn, dient de patiënt nader te worden onderzocht. Nadat de symptomen zijn verdwenen kunnen ze vervolgens onder controle worden gehouden door zo nodig eenmaal daags 10 mg toe te dienen als de klachten terugkomen.

*Zollinger-Ellison Syndroom:* De aanbevolen startdosis voor volwassenen is eenmaal daags 60 mg. De dosis mag verhoogd worden naar 120 mg per dag op basis van de individuele behoefte van de patiënt. Doseringen tot 100 mg mogen worden gegeven als eenmaal daagse doses. Het is aan te bevelen een dosis van 120 mg te verdelen in tweemaal daags 60 mg. De behandeling dient voortgezet te worden zolang dit klinisch noodzakelijk is.

*Eradicatie van H. pylori:* patiënten met een *H. pylori*-infectie moeten worden behandeld met eradicatie therapie. De volgende combinatie voor 7 dagen wordt aanbevolen:

Rabeprazol 20 mg tweemaal daags + claritromycine 500 mg tweemaal daags en amoxicilline 1 g tweemaal daags.

Voor indicaties die vragen om behandeling eenmaal daags met rabeprazol dienen de tabletten 's ochtends voor de maaltijd te worden ingenomen; hoewel is aangetoond dat het tijdstip van de dag of voedselinname geen invloed heeft op de activiteit van rabeprazolnatrium, draagt deze handelwijze bij aan een goede naleving van de behandeling.

#### *Nier- en leverfunctiestoornissen*


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

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> <b>RVG 105048 en 105071</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 3 van 13

De patiënten moeten erop worden gewezen dat de Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg tabletten niet mogen worden gekauwd of verpulverd, maar heel moeten worden doorgeslikt.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Rabeprazolnatrium Auro is gecontraïndiceerd 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 er geen gastrische of oesofageale maligniteit aanwezig is; de mogelijkheid van maligniteit moet derhalve vóór aanvang van de behandeling met rabeprazol worden uitgesloten.

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

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


De patiënten moeten erop worden gewezen dat Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten niet mogen worden gekauwd of verpulverd, maar heel moeten worden doorgeslikt.

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

Er zijn postmarketing meldingen van bloeddyscrasieën (trombocytopenie en neutropenie). In de meeste gevallen waarin geen andere etiologie kan worden vastgesteld, waren de voorvallen ongecompliceerd en verdwenen deze 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 vastgesteld, waren de voorvallen ongecompliceerd en verdwenen deze na het stoppen met rabeprazol.

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

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> <b>RVG 105048 en 105071</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2010 Pag. 4 van 13
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

Gelijktijdige toediening van atazanavir met rabeprazol wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Het is mogelijk dat de behandeling met protonpompremmers, waaronder rabeprazol, het risico verhoogt op gastro-intestinale infecties zoals Salmonella, Campylobacter en Clostrum difficile (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.

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 Rabeprazol Auro. 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 digoxine of 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. Als laesies optreden, met name in de zon blootgestelde delen van de huid, en indien vergezeld van gewrichtspijn, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken en de zorgverlener moet

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 5 van 13

overwogen te stoppen met Rabeprazol Auro. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE bij andere protonpompremmers verhogen.

#### 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 Rabeprazol Auro 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.

#### Hulpstof

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

#### 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rabeprazolnatrium veroorzaakt een ingrijpende en langdurige remming van de maagzuursecretie. Er kan interactie optreden met verbindingen met een pH-afhankelijke absorptie. Gelijktijdige toediening van rabeprazolnatrium met ketoconazol of itraconazol kan leiden tot een significante verlaging van de plasmaspiegels van antischimmelmiddelen. Daarom kan het nodig zijn om patiënten te volgen om na te gaan of een dosisaanpassing nodig is als gelijktijdig ook ketoconazol of itraconazol wordt gebruikt.

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

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 atazanavir blootstelling. De absorptie van atazanavir is pH-afhankelijk. Hoewel niet onderzocht, worden dezelfde resultaten verwacht met andere protonpompremmers. Daarom dienen protonpompremmers, inclusief 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

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 6 van 13

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. Rabeprazol is gecontra-indiceerd gedurende de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of rabeprazol bij de mens in moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven. Rabeprazolnatrium wordt bij de rat echter uitgescheiden via de borstklieren. Rabeprazol 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 rabeprazol de rijvaardigheid nadelig beïnvloedt of het vermogen om machines te bedienen aantast. Als de waakzaamheid echter vermindert ten gevolge van somnolentie, dan is het raadzaam om geen vervoermiddel te besturen of ingewikkelde machines te bedienen.


#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerkingen tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek met rabeprazol waren: hoofdpijn, diarree, buikpijn, asthenie, 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 klinische studies en in de post-marketingfase.


De frequenties zijn als volgt ingedeeld: heel vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), heel zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden bepaald op basis van beschikbare gegevens).

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Heel zelden</b>	<b>Onbekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Infectie				
<b>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</b>			Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Leukocytose		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>			Overgevoeligheid <sup>1,2</sup>		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Anorexie		Hyponatriëmie hypomagnesiëmie

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 7 van 13

<b>Psychische stoornissen</b>	Insomnia	Nervositeit	Depressie		Verwarring
<b>Zenuwstelsel aandoeningen</b>	Hoofdpijn Duizeligheid	Somnolentie			
<b>Oogaandoeningen</b>			Visuele stoornissen		
<b>Vasculaire aandoeningen</b>					Perifeer oedeem
<b>Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen</b>	Hoesten Faryngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
<b>Maagdarmsstelsel aandoeningen</b>	Diarree Braken Misselijkheid Buikpijn Constipatie Flatulentie Fundic gland poliepen (benigne)	Dyspepsie Droge mond Oprispingen	Gastritis Stomatitis Smaakstoornissen		Microscopische colitis
<b>Hepatobiliaire aandoeningen</b>			Hepatitis Geelzucht Hepatische encefalopathie <sup>3</sup>		
<b>Huid- en subcutane weefselaandoeningen</b>		Uitslag Erytheem <sup>2</sup>	Pruritus Zweten Bulleuze reacties <sup>2</sup>	Multiform erytheem, toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnson-syndroom (SJS)	Subacute cutane lupus erythematosus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>	Aspecifieke pijn Rugpijn	Myalgie Beenkrampen Artralgie heup-, pols- en wervelkolomfracturen			
<b>Nier- en urineweg aandoeningen</b>		Urineweg infecties	Interstitiële nefritis		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>					Gynaecomastie



<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 8 van 13

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>	Krachteloosheid Griepachtige verschijnselen	Pijn in de borst Rillingen Pyrexie			
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogde leverenzymen <sup>3</sup>	Gewichtstoename		

<sup>1</sup> Inclusief zwelling van het gezicht, hypotensie en dyspneu

<sup>2</sup> Erytheem, bulleuze reacties en overgevoeligheidsreacties verdwenen doorgaans na het stopzetten van de behandeling.

<sup>3</sup> In zeldzame gevallen is melding gemaakt van hepatische encefalopathie bij patiënten met een onderliggende cirrose. Bij de behandeling van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt de voorschrijvend arts geadviseerd de nodige voorzichtigheid in acht te nemen als voor het eerst wordt gestart met de behandeling met rabeprazol (zie rubriek 4.4).

<sup>4</sup> zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik (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](http://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 en zijn reversibel zonder verder medisch ingrijpen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Omdat rabeprazolnatrium zeer eiwitgebonden is, is het niet dialyseerbaar. Zoals in alle gevallen van overdosering dient de behandeling symptomatisch te zijn met gebruikmaking van algemene ondersteunende maatregelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Spijsverteringskanaal en metabolisme, geneesmiddelen voor peptische ulcera en gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ), protonpompremmers. ATC-code: A02B C04

#### Werkingsmechanisme:

Rabeprazol behoort tot de klasse van secretieremmende verbindingen, de gesubstitueerde benzimidazolen, die geen anticholinerge of H<sub>2</sub>-histamineantagonistische eigenschappen hebben maar de maagzuursecretie 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 stimulans. Uit dierproeven blijkt dat



<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> <b>RVG 105048 en 105071</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2010 Pag. 9 van 13
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	

rabeprazolnatrium na toediening snel verdwijnt uit zowel het plasma als het maagslijmvlies. 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 rabeprazolnatrium dosis van 20 mg begint het secretieremmende effect binnen een uur en het 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. Het remmende effect van rabeprazolnatrium op de zuursecretie neemt bij herhaalde eenmaal daagse doses enigszins toe en bereikt een steady state-remming na drie dagen. Nadat het gebruik van het geneesmiddel wordt gestaakt, keert de secretieactiviteit na 2 tot 3 dagen weer terug naar normaal.


Verminderd maagzuur om welke reden dan ook, inclusief als gevolg van protonpompremmers zoals rabeprazol, leidt tot grotere aantallen bacteriën in de maag dan normaliter aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een enigszins verhoogd risico 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 toe gedurende de eerste 2 tot 8 weken, 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 voor de behandeling.

In maagbiopsies afkomstig uit het antrum en de fundus van meer dan 500 patiënten die gedurende maximaal 8 weken rabeprazol of een vergelijkbare behandeling kregen, 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 36 maanden werden gevolgd tijdens continue behandeling, werd geen significante wijziging in de uitgangswaarden waargenomen.

*Andere bijwerkingen:* 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.

Studies bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond 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 voor eradicatie van een *H. pylori*-infectie in het bovenste deel van het maag-darmkanaal.

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 10 van 13

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.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees agentschap voor geneesmiddelen heeft verplichting uitgesteld om resultaten van studies met rabeprazolnatrium in een of meer groepen pediatrische patiënten behandeld voor gastro-oesofageale reflux in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees agentschap voor geneesmiddelen is afgeweken van de verplichting om resultaten van studies met rabeprazolnatrium in alle groepen patiënten behandeld voor Zollinger-Ellison syndroom, ulcus duodenie en ulcus ventriculi in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie


Rabeprazol is een enterisch omhulde (maagsapresistente) tabletvorm van rabeprazolnatrium. Deze formule is noodzakelijk omdat rabeprazol in een zuur milieu instabiel is. De absorptie van rabeprazol begint daarom pas nadat de 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 biobeschikbaarheid van een orale dosis van 20 mg (vergeleken met intraveneuze toediening) is ongeveer 52%, voor een belangrijk deel door pre-systemisch metabolisme. De biologische beschikbaarheid lijkt bovendien niet toe te nemen na herhaalde toediening. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de plasma-halfwaardetijd ongeveer één uur (bandbreedte: 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 97 % gebonden aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie en eliminatie

Rabeprazolnatrium wordt, evenals andere stoffen in de klasse van protonpompremmers (PPI), gemetaboliseerd via cytochroom-P450 (CYP450), het leverenzymstelsel dat geneesmiddelen metaboliseert. In vitro studies met menselijke levermicrosomen geven aan dat rabeprazolnatrium wordt gemetaboliseerd door isoenzymen van CYP450 (CYP2C19 en CYP3A4). In deze studies induceert noch remt rabeprazol CYP3A4 bij te verwachten humane plasmaconcentraties; hoewel *in vitro* studies niet altijd voorspellend zijn voor de *in vivo* status, geven deze waarnemingen aan dat er geen interactie is te verwachten tussen rabeprazol en ciclosporine. Bij de mens zijn thioëther (M1) en carbonzuur (M6) de belangrijkste plasmametabolieten, terwijl sulfon (M2), desmethylthioëther (M4) en mercaptuurzuurconjugaat (M5) minder belangrijke metabolieten zijn.

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 11 van 13

die in lagere concentraties worden waargenomen. Alleen de desmethylmetabooliet (M3) heeft een geringe secretieremmende activiteit maar deze komt niet voor in plasma.

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg met <sup>14</sup>C gelabeld rabeprazolnatrium werd geen ongewijzigd geneesmiddel in de urine uitgescheiden. Ongeveer 90% van de dosis werd via de urine hoofdzakelijk geëlimineerd in de vorm van twee metaboolieten: mercaptuurzuurconjugaat (M5) en carbonzuur (M6), naast twee onbekende metaboolieten. De rest van de dosis werd in de feces teruggevonden.

#### *Sekse*

Na aanpassing voor lichaamsgewicht en lengte zijn er geen significante verschillen in farmacokinetische parameters tussen de seksen na toediening van een enkelvoudige dosis van 20 mg rabeprazol.

#### *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 vrijwilligers. De AUC en C<sub>max</sub> 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 enkelvoudige dosis rabeprazol van 20 mg en de halfwaardetijd van rabeprazol werd 2-3 maal zo hoog. Na een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende 7 dagen was de AUC echter slechts met een factor 1,5 toegenomen en de C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 rabeprazol van 20 mg gedurende 7 dagen waren de AUC en t<sub>1/2</sub> 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<sub>max</sub> slechts met 40% was toegenomen.

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

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 12 van 13

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

Mutageniteitsonderzoeken gaven eensluidende resultaten. Proeven in een van muizen 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:*

Povidon  
Hydroxypropylcellulose, licht gesubstitueerd  
Magnesiumoxide, licht  
Mannitol (E421)  
Magnesiumstearaat

*Onderste omhulling:*

Ethylcellulose  
Magnesiumoxide, licht

*Enterische omhulling:*

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer  
Talk  
Polysorbaat 80  
Natriumlaurilsulfaat  
Propyleenglycol  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E 172) (alleen 10 mg tabletten)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid


Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

<b>Rabeprazolnatrium Auro 10 en 20 mg, maagsapresistente tabletten</b> RVG 105048 en 105071	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2010 Pag. 13 van 13

Tablettencontainer: Bewaren beneden 25°C. Houd de tablettencontainer goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking (OPA-Al-PVC/Al).

Tablettencontainer (HDPE) met plastic schroefdop (LDPE) en een dehydratiemiddel.

Tablet containers (HDPE) met een plastic schroefdop met een geïntegreerd droogmiddel.

*Verpakkingsgrootten:*

Blisterverpakking: 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 en 120 tabletten.

Tablettencontainer: 30, 100 en 250 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**

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

Rabeprazolnatrium Auro 10 mg, maagsapresistente tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 105048.

Rabeprazolnatrium Auro 20 mg, maagsapresistente tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 105071.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2010

Datum van laatste hernieuwing: 1 juni 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.6, 4.8 en 5.1: 22 maart 2021