

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rabeprazolnatrium Krka 10 mg maagsapresistente tabletten
Rabeprazolnatrium Krka 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rabeprazolnatrium Krka 10 maagsapresistente tabletten

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

Rabeprazolnatrium Krka 20 mg maagsapresistente tabletten

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

10 mg maagsapresistente tabletten zijn oranje-roze, biconvexe, ronde tabletten met afgeronde kanten, diameter tablet ong. 5,7 mm.

20 mg maagsapresistente tabletten zijn licht bruineel, biconvex, rond, diameter tablet ong. 7,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rabeprazolnatrium Krka tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- Actief ulcus duodeni
- Actief benigne ulcus ventriculi
- Symptomatisch eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ)
- Langdurige behandeling van gastro-oesofageale reflux ziekte (onderhoudsdosis t.b.v. GORZ)
- Symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GORZ)
- 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. Voor een aantal patiënten kunnen vier extra weken behandeling nodig zijn om te genezen. De meeste patiënten met actief benigne ulcus ventriculi genezen binnen zes weken. Ook in dit geval kunnen voor een aantal patiënten zes extra weken behandeling nodig zijn.

Eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux ziekte (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 ziekte (onderhoudsdosis t.b.v. GORZ): Voor langdurige behandeling kan op geleide van klachten van de patiënt een onderhoudsdosis Rabeprazolnatrium Krka van 20 of 10 mg eenmaal daags worden gebruikt.

Symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale reflux ziekte (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 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 eradicatortherapie. De volgende combinatie wordt aanbevolen (toediening gedurende 7 dagen): Rabeprazolnatrium Krka 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 Krka bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrie patiënten

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

Wijze van toediening

Er is geen aantoonbaar effect van het tijdstip van de dag of voedselinname op de activiteit van rabeprazolnatrium. Ter bevordering van de therapietrouw verdient het echter aanbeveling, voor indicaties die een eenmaaldaagse behandeling vereisen om de Rabeprazolnatrium Krka tabletten 's morgens vóór het eten in te nemen.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel, gesubstitueerde benzimidazoles of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en het geven van borstvoeding.

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 Krka worden uitgesloten.

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

Een risico op kruisovergevoeligheid met andere gesubstitueerde benzimidazolen kan niet worden uitgesloten.

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

Pediatrische patiënten

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

Er zijn postmarketing meldingen 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 Krka bij de behandeling van patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, wordt de voorschrijvend arts geadviseerd de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer dergelijke patiënten voor het eerst op een behandeling met Rabeprazolnatrium Krka worden ingesteld.

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

Behandeling met protonpompremmers, waaronder Rabeprazolnatrium Krka, kan mogelijk het risico op gastrointestinale infecties vergroten zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

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. 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.

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.

Gelijktijdig gebruik van rabeprazol met methotrexaat

De literatuur suggereert dat gelijktijdig gebruik van PPI's met methotrexaat (voornamelijk in een hoge dosis; zie voorschrijfinformatie voor methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en /of zijn metaboliet kan verhogen en verlengen. Dat kan leiden tot toxiciteit van methotrexaat. Bij toediening van methotrexaat in een hoge dosis kan bij sommige patiënten mogelijk een tijdelijke onderbreking van de PPI overwogen worden.

Invloed op de vitamine B12 absorptie

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan rabepazolnatrium 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 Rabepazolnatrium Krka stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Rabepazolnatrium Krka 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.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten die rabepazol gebruikten is acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) waargenomen, die zich op elk moment tijdens de behandeling met rabepazol kan voordoen (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierinsufficiëntie.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rabepazolnatrium 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 rabepazolnatrium 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 van ketoconazol of itraconazol nodig is bij een gelijktijdige toediening van Rabepazolnatrium Krka.

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd waarbij gelijktijdig met rabepazol 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 rabepazol, niet gelijktijdig te worden

toegediend met atazanavir (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Case reports, gepubliceerde populatiefarmacokinetische studies en retrospectieve analyses suggereren dat de gelijktijdige toediening van PPI's en methotrexaat (voornamelijk in een hoge dosis; zie voorschrijfinformatie voor methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metaboliet hydroxymethotrexaat kan verhogen en verlengen. Er werden echter geen formele geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd van methotrexaat met PPI's.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van rabepazol 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 rabepazolnatrium, hoewel bij ratten wel een geringe overdracht tussen de placenta en de foetus optreedt. Rabepazolnatrium Krka is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rabepazolnatrium bij de mens via de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven. Rabepazolnatrium wordt bij de rat echter uitgescheiden door de mammaklieren. Rabepazolnatrium Krka 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 Rabepazolnatrium Krka 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 rabepazol, 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 klinisch onderzoek en tijdens postmarketingervaring.

De bijwerkingen worden als volgt uitgedrukt:

- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|---------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|--------------------|--------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Infectie | | | | |
| Bloed- en Lymfestelsel- | | | Neutropenie Leukopenie | | |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| aandoeningen | | | Trombocytopenie Leukocytose | | |
| Immuun- systeemaan- doeningen | | | Overgevoeligheid 1, 2 | | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | | Anorexie | | Hyponatremie Hypomagne- siëmie (zie rubriek 4.4) |
| Psychische stoornissen | Slapeloosheid | Nervositeit | Depressie | | Verwardheid |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | Hoofdpijn Duizeligheid | Slaperigheid | | | |
| Oog- aandoeningen | | | Visusstoornissen | | |
| Bloedvataan- doeningen | | | | | Perifeer oedeem |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | Hoest Faryngitis Rhinitis | Bronchitis Sinusitis | | | |
| Maagdarm- stelselaan- doeningen | Diarree Misselijkheid Braken Buikpijn Constipatie Flatulentie, Maagpoliepen (benigne) | Dyspepsie Droge mond Oprispingen | Gastritis Stomatitis Smaakstoornissen | | microscopis- che colitis |
| Lever- en gal- aandoeningen | | | Hepatitis Geelzucht Hepatische encefalopathie ³ | | |
| Huid- en onderhuidaan- doeningen | | Rash Erytheem ² | Pruritus Transpireren Bulleuze reacties ² | Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens- Johnson syndroom (SJS) | Subacute cutane lupus erythema- tosis (zie rubriek 4.4) |
| Skeletspierstel- sel en bindweefsel- aandoeningen | Aspecifieke pijn Rugpijn | Myalgie Beenkramp Artralgie Heup-, pols- en wervelkolo- mfracturen (zie rubriek 4.4) | | | |
| Nier- en | | Urineweg- | Tubulo- | | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|-------------------|
| urine- aandoeningen | | infectie | interstitiële nefritis (die kan leiden tot nierinsufficiëntie) | | |
| Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen | | | | | Gyneco- mastie |
| Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen | Asthenie Griepachtige verschijnselen | Pijn op de borst Rillingen Pyrexie | | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde lever- enzymen ³ | Gewichtstoename | | |

¹ Omvat ook gezwollen gezicht, hypotensie en dyspnoe

² Erytheem, bulleuze reacties en overgevoelighedsreacties 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 Krka 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 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 (GORD), protonpompremmers, 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.

Farmacodynamische effecten

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 protonpompremmers zoals rabeprazol, verhoogt het aantal bacteriën die normaal aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers 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 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 maagbiopsen 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.

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.

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, cholecystokinine, secretine, glucagon, follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH), renine, aldosteron of somatotrofine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Rabeprazolnatrium Krka is een maagsapresistente formulering van rabeprazolnatrium in

tabletform. 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 ^{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 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 mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie: 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} waren 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 nierfunctiestoornis bij wie onderhoudsdialyse nodig was, was ongeveer tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: Bij patiënten met lichte tot matige chronische leverfunctiestoornis verdubbelde de AUC vergeleken met gezonde vrijwilligers na toediening van een enkele dosis rabeprazol van 20 mg en er was sprake van een twee- tot drievoudige toename van 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 leverfunctiestoornis 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 de 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.

Overige speciale patiëntengroepen

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

Mannitol (E421)

Magnesiumoxide, licht (E530)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hydroxypropylcellulose, laag-gesubstitueerd (E463)

Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling van de tabletkern:

Ethylcellulose (E462)

Magnesiumoxide, licht (E530)

Hypromelloseftalaat

Tweevoudig geacetylerde monoglyceriden (E472a)

Talk (E553b)

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172) – enkel 10 mg

IJzeroxide geel (E172) – enkel 20 mg

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten (OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 100 maagsapresistente tabletten in een doosje.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

RVG 105588 Rabeprazolnatrium Krka 10 mg maagsapresistente tabletten

RVG 105589 Rabeprazolnatrium Krka 20 mg maagsapresistente tabletten

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2010

Datum van laatste verlenging: 1 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 7 april 2023