1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rabeprazolnatrium Mylan 10 mg, maagsapresistente tabletten
Rabeprazolnatrium Mylan 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg rabeprazol natrium, wat overeenkomt met 9,42 mg rabeprazol.
Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg rabeprazol natrium, wat overeenkomt met 18,85 mg rabeprazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet
Rabeprazolnatrium Mylan 10 mg maagsapresistente tabletten zijn roze, filmomhulde, ronde tabletten van 5,35 mm diameter.
Rabeprazolnatrium Mylan 20 mg maagsapresistente tabletten zijn gele, filmomhulde, ronde tabletten van 7,30 mm diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rabeprazolnatrium Mylan-tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:
- Actieve *ulcus duodeni*
- Actieve benigne *ulcus ventriculi*
- Symptomatische erosieve of ulcereuze gastro-oesofagale refluxziekte (GORZ).
- Langdurige controle van gastro-oesofagale refluxziekte (GORZ-onderhoud)
- Symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofagale refluxziekte (symptomatische GORZ)
- Syndroom van Zollinger-Ellison
- In combinatie met aangepaste antibacteriële behandeling voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij patiënten met *ulcus ventriculi*. Zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/ouderen:

Actieve ulcus duodeni en actieve benigne ulcus ventriculi: De aanbevolen orale dosis voor zowel actieve *ulcus duodeni* als actieve benigne *ulcus ventriculi* is 20 mg eenmaal daags ‘s ochtends.

De meeste patiënten met actieve *ulcus duodeni* genezen binnen 4 weken. Sommige patiënten kunnen echter vier extra weken behandeling nodig hebben om genezing te bereiken. De meeste patiënten met

actieve benigne *ulcus ventriculi* zijn binnen zes weken genezen. Opnieuw hebben sommige patiënten echter zes extra weken behandeling nodig om genezing te bereiken.

Erosieve of ulcereuze gastro-oesofagale refluxziekte (GORZ): De aanbevolen orale dosis voor deze aandoening is 20 mg eenmaal daags gedurende vier tot acht weken.

Langdurige controle van gastro-oesofagale refluxziekte (GORZ-onderhoud): Voor langdurige controle kan een onderhoudsdosis van 20mg of 10 mg eenmaal daags gebruikt worden, afhankelijk van de respons van de patiënt.

Symptomatische behandeling van matige tot ernstige gastro-oesofagale refluxziekte (symptomatische GORZ): 10 mg eenmaal daags bij patiënten zonder oesofagitis. Indien de symptomen binnen vier weken niet onder controle zijn, moet de patiënt verder onderzocht worden. Wanneer de symptomen zijn verdwenen, kunnen de symptomen vervolgens naar behoefte onder controle worden gehouden met een dosis van 10 mg eenmaal daags, wanneer nodig.

Syndroom van Zollinger-Ellison: De aanbevolen aanvangsdosis voor volwassenen is 60 mg eenmaal daags. De dosis kan opgetitreerd worden tot 120 mg/dag op basis van de individuele behoeften van de patiënt. Er kunnen eenmalige dagelijkse doses tot 100 mg/dag gegeven worden. Doses van 120 mg moeten mogelijk worden gesplitst in doses van 60 mg tweemaal daags. De behandeling dient te worden voortgezet zolang dit klinisch geïndiceerd is.

Eradicatie van H. pylori: Patiënten met *H. pylori*-infectie moeten behandeld worden met een eradicatietherapie. De volgende combinatie gedurende 7 dagen wordt aanbevolen.

Rabeprazolnatrium 20 mg tweemaal daags + clarithromycine 500 mg tweemaal daags en amoxicilline 1 g tweemaal daags.

Voor indicaties die een behandeling eenmaal daags vereisen, moeten Rabeprazolnatrium Mylan tabletten ‘s ochtends ingenomen worden, vóór de maaltijd; en hoewel noch het moment van de dag noch de inname van voedsel een effect bleek te hebben op de activiteit van rabeprazolnatrium, bevordert dit regime de therapietrouw.

Nier- en leverinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van Rabeprazolnatrium Mylan voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten
Rabeprazolnatrium Mylan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, aangezien er geen ervaring is met gebruik bij deze groep.

Toedieningswijze
Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat de Rabeprazolnatrium Mylan-tabletten niet mogen worden gekauwd of fijngemaakt, maar in hun geheel ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

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

Rabeprazolnatrium Mylan is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische respons op de behandeling met rabeprazolnatrium is geen beletsel voor het optreden van een gastrische of oesofageale maligniteit. Om die reden moet de mogelijkheid van een maligniteit eerst worden uitgesloten voordat de behandeling met Rabeprazolnatrium Mylan wordt gestart.

Patiënten die een langdurige behandeling krijgen (in het bijzonder de patiënten die gedurende meer dan een jaar behandeld worden), moeten regelmatig gecontroleerd worden.

Het risico van reacties door kruisovergevoeligheid met andere protonpompremmers (PPI) of gesubstitueerde benzimidazolen kan niet worden uitgesloten.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat Rabeprazolnatrium Mylan-tabletten niet mogen worden gekauwd of fijngemaakt worden, maar in hun geheel moeten ingeslikt.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten die rabeprazol gebruikten is acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) waargenomen, die zich op elk moment tijdens de behandeling met rabeprazol kan voordoen (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierinsufficiëntie.
Bij vermoeden van TIN moet het gebruik van rabeprazol worden gestaakt en moet onmiddellijk een gepaste behandeling worden gestart.

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

Er zijn meldingen geweest van abnormale bloedsamenstellingen (trombocytopenie of neutropenie) sinds het product in de handel is gebracht. In de meerderheid van de gevallen waarin geen alternatieve etiologie kon worden gevonden, verliepen de evenementen zonder complicaties en werden deze opgelost na het stopzetten van de behandeling met rabeprazol.

Er zijn abnormaliteiten in leverenzymen waargenomen in klinische studies en deze zijn ook gemeld sinds het product in de handel is gebracht. In de meeste gevallen waarin geen alternatieve etiologie kan worden gevonden, verliepen de evenementen zonder complicaties en werden deze opgelost na het stopzetten van de behandeling met rabeprazol.

Er is geen aanwijzingen gevonden van significante aan het geneesmiddel gerelateerde veiligheidsproblemen tijdens een studie met patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie versus een normale controlegroep van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Aangezien er echter geen klinische gegevens zijn over het gebruik van rabeprazol voor de behandeling van patiënten met ernstige leverdisfunctie, wordt de voorschrijver geadviseerd voorzichtigheid te betrachten wanneer behandeling met Rabeprazolnatrium Mylan voor het eerst wordt geïnitieerd bij dergelijke patiënten.

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

Behandeling met PPI's, waaronder Rabeprazol Mylan, kan mogelijk het risico op maagdarminfecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile* verhogen (zie rubriek 5.1).

PPI's, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observationele studies suggereren dat PPI's het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patienten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

Hypomagnesiemie
Ernstige hypomagnesiemie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer (PPI) zoals rabeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiemie 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 patienten verbeterde de hypomagnesiemie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende PPI.

Bij patienten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patienten die PPI's gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiemie 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 met methotrexaat
Literatuurstudies suggereren dat gelijktijdig gebruik van PPI's met methotrexaat (voornamelijk bij hoge dosering; zie de voorschrijvende informatie van methotrexaat) serumspiegels van methotrexaat en/of de metabolieten kan verhogen en kan verlengen, mogelijk leidend tot methotrexaat vergiftigingen. Bij toediening van hoge doseringen methotrexaat kan een tijdelijk staken van de PPI worden overwogen bij sommige patiënten.

Effect van vitamine B_{12} absorptie
Zoals alle zuurblokkerende geneesmiddelen, kan rabeprazolnatrium de absorptie van vitamine B_{12} (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of a-chlorohydrie. Dit kan worden overwogen bij patienten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderd vitamine B_{12} absorptie die langdurige behandeling krijgen of wanneer klinische symptomen worden waargenomen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)
PPI's worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Rabeprazolnatrium Mylan stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een PPI kan het risico van SCLE bij gebruik van 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 natrium ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de PPI worden herhaald.

<u>Natrium</u>

Dit geneesmiddel 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

Rabeprazol natrium veroorzaakt een krachtige en langdurige remming van de maagzuursecretie. Er kan een interactie optreden met verbindingen die pH-afhankelijk zijn. Gelijktijdige toediening van rabeprazolnatrium met ketoconazol of itraconazol kan resulteren in een significante daling van plasmawaarden van antifungale middelen. Daarom moeten patiënten die ketoconazol of itraconazol samen met Rabeprazolnatrium Mylan nemen, onder controle worden gehouden, om te bepalen of dosisaanpassing nodig is.

In klinische studies werden antacida gebruikt samen met de toediening van rabeprazol en in een specifieke geneesmiddel-geneesmiddel-interactiestudie werd geen interactie met vloeibare antacida waargenomen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir 300 mg/ritonavir 10 mg met omeprazol (40 mg eenmaal daags) of atazanavir 400 mg met lansoprazol (60 mg eenmaal daags) aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een aanzienlijke verlaging van blootstelling aan atazanavir. De absorptie van atazanavir is pH-afhankelijk. Hoewel dit niet is onderzocht, worden vergelijkbare resultaten verwacht met andere PPI's. Daarom mogen PPI's, waaronder rabeprazol, niet samen met atazanavir worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat
Case reports, gepubliceerde populatie farmacokinetische studies en retrospectieve analyses suggereren dat gelijktijdige toediening van protonpompremmers en methotrexaat (vooral bij hoge dosis, zie methotrexaat voorschrijvende informatie) serumspiegels van methotrexaat en/of de metaboliet hydroxymethotrexaat kunnen verhogen en verlengen. Er zijn echter geen formele geneesmiddel interactie studies met methotrexaat en protonpompremmers uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over de veiligheid van rabeprazol bij gebruik door zwangere vrouwen. Voortplantingsstudies bij ratten en konijnen hebben geen bewijs geleverd van verstoorde vruchtbaarheid of schade aan de foetus door rabeprazolnatrium, hoewel lage foeto-placentale overdracht voorkomt bij ratten. Rabeprazolnatrium Mylan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding
Het is niet bekend of rabeprazolnatrium via de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen studies uitgevoerd bij zogende vrouwen. Rabeprazolnatrium wordt echter uitgescheiden in de moedermelk van ratten. Daarom mag Rabeprazolnatrium Mylan niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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 invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Indien echter de waakzaamheid wordt verstoord door slaperigheid, wordt aanbevolen om autorijden en het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Tijdens gecontroleerde klinische studies met rabeprazol waren de meest gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel hoofdpijn, diarree, buikpijn, astenie, flatulentie, huiduitslag en een droge mond. De meeste bijwerkingen die tijdens klinische studies werden waargenomen, waren mild of matig van ernst en van voorbijgaande aard.

Tabel met bijwerkingen
In klinische studies en ervaringen sinds het in de handel brengen van het geneesmiddel zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:
- Vaak (≥1/100 tot <1/10)
- Soms (≥1/1.000 tot <1/100)
- Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)
- Zeer zelden (<1/10.000)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose		
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid[1,2]		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			anorexie		Hyponatriëmie Hypomagnesiemie (zie rubriek 4.4)
Psychische aandoeningen	Insomnie	nervositeit	depressie		verwardheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid	slaperigheid			
Oogaandoeningen			Verstoring van het gezichtsvermogen		
Bloedvat-aandoeningen					perifeer oedeem
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	hoesten, faryngitis, rinitis	bronchitis, sinusitis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree, braken,	dyspepsie, droge mond,	gastritis, stomatitis,		microscopische colitis

	misselijk-heid, buikpijn, obstipatie, flatulentie, fundic gland poliepen (benigne)	oprispingen	verstoring van de smaak		
Lever- en galaandoeningen			hepatitis, geelzucht, hepatische encefalopathie[3]		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		huiduitslag, erytheem[2]	pruritus, zweten, bulleuze reacties[2]	erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse (TEN), Syndroom van Stevens-Johnson (SJS)	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet-specifieke pijn, rugpijn	myalgie, beenkrampen, artralgie heup-, pols- en wervelkolomfracturen[4] .			
Nier- en urineweg-aandoeningen		urineweg-infectie	Tubulo-interstitiële nefritis (die kan leiden tot nierinsufficiëntie)		
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen					gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	astenie, griepachtige aandoening	pijn in de borstkas, rillingen, pyrexie			
Onderzoeken		verhoogde lever-enzymen[3]	gewichtstoename		

[1] Omvat zwelling van het gezicht, hypotensie en dyspneu
[2] Erytheem, bulleuze reacties en overgevoeligheidsreacties verdwenen meestal na stopzetting van de behandeling.
[3] Zeldzame gevallen van hepatische encefalopathie zijn gemeld bij patiënten met onderliggende cirrose. Bij behandeling van patiënten met ernstige leverdisfunctie wordt de voorschrijver geadviseerd voorzichtigheid te betrachten te zijn wanneer de behandeling met Rabeprazolnatrium Mylan voor het eerst wordt geïnitieerd bij dergelijke patiënten (zie rubriek 4.4).
[4] Zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (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

Ervaring met opzettelijke of onopzettelijke overdosering is vooralsnog beperkt. De maximale vastgestelde blootstelling was niet hoger dan 60 mg tweemaal daags of 160 mg eenmaal daags. De effecten zijn gewoonlijk miniem, in overeenstemming met het bekende bijwerkingenprofiel en omkeerbaar zonder verdere medische interventie. Er is geen specifiek tegengif bekend. Rabeprazolnatrium is grotendeels proteïnegebonden is kan daardoor niet worden gedialyseerd. In geval van overdosering moet de behandeling symptomatisch worden aangepakt en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spijsverteringskanaal en metabolisme, geneesmiddelen voor maagzweren en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompremmers, ATC-code: A02B C04.

Werkingsmechanisme
Rabeprazolnatrium behoort tot de klasse van secretieremmende verbindingen, de gesubstitueerde benzimidazolen, die geen anticholinerge of H_2-antagonistische eigenschappen vertonen, maar de secretie van maagzuur onderdrukken door de specifieke inhibitie van het H^+/K^+-ATPase-enzym (de zuur- of protonpomp) Het effect is dosisgebonden en leidt tot remming van zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie, onafhankelijk van de stimulus. Dierstudies tonen aan dat rabeprazolnatrium na toediening snel verdwijnt uit zowel het plasma als het maagslijmvlies. Als een zwakke base wordt rabeprazol snel geabsorbeerd na elke dosis en wordt het geconcentreerd in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Rabeprazol wordt omgezet in de actieve sulfenamide vorm door middel van protonatie en reageert vervolgens met de beschikbare cysteïnes op de protonpomp.

Antisecretoire activiteit:
Na orale toediening van een dosis rabeprazol natrium van 20 mg begint het antisecretoire effect binnen een uur, met het maximale effect binnen twee tot vier uur. Remming van basale en voedingsgestimuleerde zuursecretie 23 uur na de eerste dosis rabeprazolnatrium bedraagt respectievelijk 69% en 82% en de duur van de remming is maximaal 48 uur. Het remmende effect van rabeprazolnatrium op de zuursecretie wordt iets sterker bij herhaalde dosering eenmaal daags, waarbij een steady-state-remming na drie dagen wordt bereikt. Wanneer toediening van het geneesmiddel wordt stopgezet, normaliseert de secretoire activiteit zich in 2 tot 3 dagen.

Verminderde aciditeit van de maag als gevolg van het gebruik van middelen zoals protonpompremmers zoals rabeprazol verhoogt de aantallen bacteriën die normaalgesproken aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers kan mogelijk het risico op maagdarminfecties zoals *Salmonella, Campylobacter en Clostridium difficile* verhogen.

Serumgastrine-effecten:

In klinische studies werden patiënten eenmaal daags behandeld met 10 of 20 mg rabeprazolnatrium, gedurende maximaal 43 maanden. Serumgastrinewaarden stegen tijdens de eerste 2 tot 8 weken - een aanwijzing voor het remmende effect op de zuursecretie - en bleef stabiel wanneer de behandeling werd voortgezet. Gastrinewaarden daalden weer naar de waarden van vóór de behandeling, gewoonlijk binnen 1 tot 2 weken na het stopzetten van de behandeling.

Maagbiopten afkomstig uit het antrum of de fundus van meer dan 500 patiënten die tot 8 weken lang rabeprazol of een vergelijkende behandeling kregen, vertoonden geen waarneembare veranderingen in de histologie van ECL-cellen, in de mate van gastritis, in de incidentie van atropische gastritis, in de intestinale metaplasie of in de verspreiding van de *H. pylori*-infectie. Bij meer dan 250 patiënten die gedurende 36 maanden ononderbroken behandeling werden gevolgd, werden geen significante veranderingen waargenomen ten opzichte van de basislijn.

Andere effecten:
Tot op heden zijn geen systemische effecten van rabeprazolnatrium in het centrale zenuwstelsel, het cardiovasculaire stelsel en het ademhalingsstelsel gevonden. Rabeprazolnatrium, toegediend in orale doses van 20 mg gedurende 2 weken, had geen effect op de schildklierwerking, het koolhydratenmetabolisme of de circulerende waarden van het parathyroïdhormoon, cortisol, oestrogeen, testosteron, prolactine, cholecystokinine, secretine, glucagon, het follikelstimulerend hormoon (FSH), het luteïniserend hormoon (LH), renine, aldosteron of het somatotrofe hormoon.

Studies met gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat rabeprazolnatrium geen klinisch significante interacties vertoont met amoxicilline. Rabeprazol heeft geen negatieve invloed op plasmaconcentraties van amoxicilline of clarithromycine wanneer het samen wordt toegediend met als doel de eradicatie van een gastrolintestinale *H. pylori*-infectie.

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

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

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenagentschap heeft de verplichting uitgesteld om resultaten van studies met het referentiegeneesmiddel dat rabeprazolnatrium bevat 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 Geneesmiddelenagentschap is afgeweken van de verplichting om resultaten van studies met het referentiegeneesmiddel dat rabeprazolnatrium bevat in alle groepen pediatrische patiënten behandeld voor syndroom van Zollinger-Ellison, ulcus duodeni en ulcus ventriculi in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Rabeprazolnatrium Mylan is een 'enteric-coated (maagsapresistent) tabletformulering met rabeprazolnatrium. Deze uitvoering is nodig omdat rabeprazol zuurlabiel is. Absorptie van rabeprazol begint daardoor pas nadat de tablet de maag heeft verlaten. De absorptie verloopt snel, met piekplasmaspiegels van rabeprazol ongeveer 3,5 uur na een dosis van 20 mg. Piekplasmaconcentraties (C_{max}) van rabeprazol en AUC zijn lineair in het dosisbereik van 10 tot 40 mg. Absolute

biobeschikbaarheid van een orale dosis van 20 mg (vergeleken met intraveneuze toediening) is ongeveer 52%, voornamelijk door het presystemische metabolisme. Bovendien lijkt de biobeschikbaarheid niet te stijgen bij herhaalde toediening. Bij gezonde vrijwilligers is de plasmahalfwaardetijd ongeveer één uur (van 0,7 tot 1,5 uur) en de totale lichaamsklaring wordt geschat op 283 ± 98 ml/min. Er was geen klinisch significante interactie met voeding. Noch voeding nog het tijdstip van toediening is van invloed op de absorptie van rabeprazolnatrium.

Distributie
Rabeprazol wordt voor ongeveer 97% gebonden aan menselijke plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Rabeprazolnatrium wordt, net als andere verbindingen in de klasse van de protonpompremmers (PPI), gemetaboliseerd via cytochroom P450 (CYP450), het leverenzymsysteem dat geneesmiddelen metaboliseert. *In vitro* studies met menselijke levermicrosomen gaven aan dat rabeprazolnatrium wordt gemetaboliseerd door iso-enzymen van CYP450 (CYP2C19 en CYP3A4). In deze studies induceert noch remt rabeprazol CYP3A4 bij te verwachten humane plasmaconcentraties; en hoewel *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 cyclosporine. Bij de mens zijn thioëther (M1) en carbonzuur (M6) de voornaamste plasmametabolieten, terwijl het sulfon (M2), desmethyl-thioëther (M4) en mercaptuurzuurconjugaat (M5) minder belangrijke metabolieten zijn die in lagere concentraties worden waargenomen. Alleen de desmethylmetaboliet (M3) heeft een geringe secretieremmende werking, maar deze is niet aanwezig in plasma.

Eliminatie
Na een enkele orale dosis van 20 mg met ^{14}C label rabeprazolnatrium werd er geen onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden. Ongeveer 90% van dosis werd hoofdzakelijk als twee metabolieten in de urine uitgescheiden: een mercaptuurzuurconjugaat (M5) en een carbonzuur (M6), plus twee ongekende metabolieten. De rest van de dosis werd in de feces teruggevonden.

Geslacht
Na aanpassing aan de lichaamsmassa en het gewicht zijn er geen significante geslachtsverschillen in farmacokinetische parameters na een eenmalige dosis rabeprazol van 20 mg.

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met stabiel nierfalen in het laatste stadium die onderhoudshemodialyse nodig hadden (creatinineklaring ≤ 5 ml/min/1,73 m^2), was de verdeling van rabeprazol zeer vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers. De AUC en C_{max} bij deze patiënten was ongeveer 35% lager dan de corresponderende parameters bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde halfwaardetijd van rabeprazol was 0,82 uur bij gezonde vrijwilligers, 0,95 uur bij patiënten tijdens hemodialyse en 3,6 uur na dialyse. De geneesmiddelenklaring bij patiënten met nieraandoening die onderhoudshemodialyse nodig hadden, was ongeveer twee keer zo groot als bij gezonde vrijwilligers.

Hepatische functiestoornis
Na toediening van een enkele dosis van 20mg rabeprazol aan patiënten met chronische milde tot matige leverstoornis was de AUC dubbel zo hoog en was de halfwaardetijd van rabeprazol 2 tot 3 maal hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Echter, na een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende 7 dagen, was de AUC slechts gestegen tot 1,5 de waarde en de C_{max} tot slechts 1,2 maal de waarde. De halfwaardetijd van rabeprazol bij patiënten met leverinsufficiëntie bedroeg 12,3 uur in vergelijking met 2,1 uur bij gezonde vrijwilligers. De farmacodynamische respons (gastrische pH-controle) in de twee groepen was klinisch vergelijkbaar.

Ouderen

Bij ouderen was de eliminatie van rabeprazol enigszins verlaagd. Na 7 dagen dagelijkse toediening van 20 mg rabeprazolnatrium was de AUC ongeveer verdubbeld, de C_{max} verhoogd met 60% en t½ verhoogd met ongeveer 30% in vergelijking met jonge gezonde vrijwilligers. Er waren echter geen aanwijzingen voor accumulatie van rabeprazol.

CYP2C19-polymorfisme
Na een dagelijkse dosis rabeprazol van 20 mg gedurende 7 dagen, waren bij trage CYP2C19-metabolieten de AUC en t½ ongeveer 1,9 en 1,6 keer hoger dan de corresponderende parameters bij snelle metabolieten, terwijl de C_{max} met slechts 40% was toegenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen bij blootstelling aan doses die slechts zo ver boven de maximaal toelaatbare blootstelling voor de mens lagen, dat de veiligheidsrisico's verwaarloosbaar waren, gezien gegevens uit studies met dieren.

Onderzoeken naar mutageniciteit leverden vergelijkbare resultaten op. Tests met lymfoomcellen bij muizen waren positief, maar *in vivo* micronucleustests en *in vivo* en *in vitro* DNA-hersteltests waren negatief. Uit carcinogeniciteitsstudies bleken geen specifieke gevaren voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Mannitol (E421)
Magnesiumoxide zwart (E530)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat (E572)

Tussenlaag:
Ethylcellulose (E462)
Zware magnesiumoxide (E530)

Tabletomhulling:
Hypromelloseftalaat
Dibutylsebacaat
IJzeroxide geel (E-172) (uitsluitend Rabeprazolnatrium Mylan 20 mg maagsapresistente tabletten)
IJzeroxide rood (E-172) (uitsluitend Rabeprazolnatrium Mylan 10 mg maagsapresistente tabletten)
Titaniumdioxide (E-171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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

Aluminium/aluminium blisterverpakking in een kartonnen verpakking.
1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98 of 120 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmidel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

Rabeprazolnatrium Mylan 10 mg maagsapresistente tabletten	RVG 107937
Rabeprazolnatrium Mylan 20 mg maagsapresistente tabletten	RVG 107942

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2011
Datum van laatste hernieuwing: 15 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 21 november 2022.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.