

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rabecell 10 mg, maagsapresistente tabletten

Rabecell 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 een volledige lijst van 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

Rabecell maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- actief ulcus duodeni;
- actief benigne ulcus ventriculi;
- symptomatisch eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GOR);
- langdurige behandeling van gastro-oesofageale reflux (onderhoudsbehandeling GOR);
- symptomatische behandeling van matige tot zeer ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GOR);
- Zollinger-Ellison syndroom.

Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met toepasselijke antibacteriële therapie bij patiënten met peptische ulcera. Zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen/ouderen

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

De meeste patiënten met actief ulcus duodeni genezen binnen vier weken. Een 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 reflux (GOR): De aanbevolen orale dosis voor deze aandoening is eenmaal daags 20 mg, gedurende vier tot acht weken.

Langdurige behandeling van gastro-oesofageale reflux (onderhoudsbehandeling GOR): 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 reflux

(symptomatische GOR): Bij patiënten zonder oesofagitis eenmaal daags 10 mg. Als de symptomen na vier weken behandeling niet onder controle zijn, dient de patiënt 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 eradicatietherapie. 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 hoeft de dosering niet te worden aangepast.

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

Pediatrische patiënten

Rabecell wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen vanwege gebrek aan gegevens over veiligheid en effectiviteit.

Wijze van toediening:

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- Zwangerschap.
- 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 of gesubstitueerde benzimidazolen kan niet worden uitgesloten.

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

Pediatrische patiënten

Rabeprazol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen vanwege gebrek aan gegevens over veiligheid en effectiviteit.

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.

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

Verminderd maagzuur om welke reden dan ook, inclusief als gevolg van protonpompremmers, 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 gastrointestinale infecties, 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 rabeprazolnatrium. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende 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 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 toedienen 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 erythomatosus (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 Rabecell stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer 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 Rabecell ten minste 5 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.

Rabecell bevat natrium

Dit middel 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 atazanavirblootstelling. 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

Verlagen, gepubliceerde farmacokinetische onderzoeken en retrospectieve analyses wijzen erop dat gelijktijdige toediening van protonpompremmers 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 protonpompremmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van rabeprazol tijdens de zwangerschap bij de mens. Voortplantingsstudies bij ratten en konijnen hebben geen aanwijzingen opgeleverd van een verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus ten gevolge van rabeprazolnatrium, hoewel bij ratten wel een geringe overdracht tussen de placenta en de foetus optreedt. Rabeprazol is gecontraïndiceerd 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 geven. Rabeprazolnatrium wordt bij de rat echter uitgescheiden via de borstklieren. Rabeprazol mag daarom niet worden gebruikt als borstvoeding wordt gegeven.

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).

Systeem orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Heel zelden	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie				
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen			Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie Leukocytose		
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid ¹ .2		
Voedings- en stofwisselings stoornissen			Anorexie		Hyponatremie hypomagnesia
Psychische stoornissen	Insomnie	Nervositeit	Depressie		Verwarring
Zenuwstelsel aandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Somnolentie			
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen		
Vasculaire aandoeningen					Perifeer oedeem
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen	Hoesten Faryngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
Maagdarmstelsel aandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid Buikpijn Constipatie Flatulentie Fundic gland poliepen (benigne)	Dyspepsie Droge mond Oprispingen	Gastritis Stomatitis Smaakstoornissen		Microscopische colitis
Hepatobiliaire aandoeningen			Hepatitis Geelzucht Hepatische encefalopathie ³		

Huid- en subcutane weefselaandoeningen		Uitslag Erytheem ²	Pruritus Zweten Bulleuze reacties ²	Multiform erytheem, toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS)	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Aspecifieke pijn Rugpijn	Myalgie Beenkrampen Artralgie heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)			
Nier- en urineweg aandoeningen		Urineweg infecties	Interstitiële nefritis		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Gynecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Krachteloosheid Griepachtige verschijnselen	Pijn in de borst Rillingen Pyrexie			
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymen ⁴	Gewichtstoename		

1 Inclusief zwelling van het gezicht, hypotensie en dyspneu

2 Erytheem, bulleuze reacties en overgevoelighedsreacties verdwenen doorgaans na het stopzetten van de behandeling.

3 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).

4 Zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor 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

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 categorie: Geneesmiddelen voor peptische ulcera en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompremmers. ATC-code: A02BC04

Werkingsmechanisme:

Rabeprazol behoort tot de klasse van secretieremmende verbindingen, de gesubstitueerde benzimidazolen, die geen anticholinerge of H₂-histamineantagonistische eigenschappen hebben maar de maagzuursecretie 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 stimulant. Uit dierproeven blijkt dat 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 rabeprazolnatriumdosis 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 eenmaaldaagse 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.

Een vermindering van de aciditeit in de maag van welke oorzaak dan ook, waaronder door protonpompremmers zoals rabeprazol, verhoogt het aantal bacteriën aanwezig in het maag-darmstelsel. Het is mogelijk dat de behandeling met protonpompremmers het risico verhoogt op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile*.

Effect op gastrine in serum:

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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 ± 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 waarneemingen 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 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 ^{14}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 metabolieten: mercaptuurzuurconjugaat (M5) en carbonzuur (M6), naast twee onbekende metabolieten. 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 $\leq 5 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) leek de verdeling van rabeprazol sterk op die bij gezonde vrijwilligers. De AUC en C_{max} was bij deze patiënten ongeveer 35% lager dan bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde halfwaardetijd van rabeprazol was bij gezonde vrijwilligers 0,82 uur, 0,95 uur bij patiënten tijdens nierdialyse en 3,6 uur na nierdialyse. De klaring van het geneesmiddel bij patiënten met nierfunctiestoornissen die onderhoudsdialyse vereisen was ongeveer tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers.

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_{max} slechts met een factor 1,2. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen bedroeg de halfwaardetijd van rabeprazol 12,3 uur vergeleken met 2,1 uur bij gezonde vrijwilligers. De farmacodynamische respons bij de twee groepen (bepaling van pH in de maag) was klinisch vergelijkbaar.

Ouderen:

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

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

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 dehydratatiemiddel. Tablettencontainer (HDPE) met afdraaibare dop (PP) met het dehydratatiemiddel geïntegreerd in de dop.

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 speciale vereisten

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

Medcell Pharma B.V.
Flevoweg 9 E
2318 BZ Leiden

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

RVG 112625, Rabecell 10 mg, maagsapresistente tabletten
RVG 112626, Rabecell 20 mg, maagsapresistente tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2013
Datum van verlenging van de vergunning: 6 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1: 28 november 2019