

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rabeprazol TAD 10 mg magensaftresistente Tabletten

Jede magensaftresistente Tablette enthält 10 mg Rabeprazol-Natrium, entsprechend 9,42 mg Rabeprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Rabeprazol TAD 10 mg magensaftresistente Tabletten sind orange-pink, bikonvexe runde Tabletten mit abgeschrägten Ecken, Tablettendurchmesser ca. 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dosierung:

Rabeprazol TAD magensaftresistente Tabletten sind indiziert zur Behandlung:

- des akuten Ulcus duodeni
- des akuten benignen Ulcus ventriculi
- der symptomatischen erosiven oder ulzerativen gastroösophagealen Refluxkrankheit (GORD)
- der gastroösophagealen Refluxkrankheit als Langzeitbehandlung (GORD Erhaltungstherapie)
- zur symptomatischen Behandlung der mäßigen bis sehr schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GORD)
- des Zollinger-Ellison-Syndroms
- in Kombination mit geeigneten Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit peptischen Ulcera. Siehe 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und ältere Patienten:

Akutes Ulcus duodeni und akutes benignes Ulcus ventriculi: Bei akutem Ulcus duodeni und bei akutem benignen Ulcus ventriculi ist die empfohlene orale Dosis 20 mg, einmal täglich morgens einzunehmen.

Das akute Ulcus duodeni heilt bei den meisten Patienten innerhalb von vier Wochen ab. In wenigen Fällen jedoch kann bis zur Abheilung die Fortsetzung der Therapie für weitere vier Wochen erforderlich sein. Ein akutes benignes Ulcus ventriculi heilt meist innerhalb von sechs Wochen ab; in wenigen Fällen kann dazu aber die Fortsetzung der Therapie für weitere sechs Wochen erforderlich sein.

Erosive oder ulzerative gastroösophageale Refluxkrankheit (GORD):

Die empfohlene orale Dosis beträgt 20 mg einmal täglich über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen.

Langzeitbehandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GORD Maintenance):

Für die Langzeitbehandlung kann je nach Ansprechen des Patienten eine Erhaltungsdosis von Rabeprazol TAD 20 mg oder 10 mg einmal pro Tag angewendet werden.

Symptomatische Behandlung der mäßigen bis sehr schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GORD): 10 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Sollte eine Kontrolle der Symptome nach 4 Wochen nicht erreicht sein, sollen bei dem Patienten weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Einnahme nach Bedarf erreicht werden. Hierfür wird eine Dosis von täglich 10 mg immer dann eingenommen, wenn sie gebraucht wird.

Zollinger-Ellison-Syndrom: Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 60 mg, einmal täglich. Die Dosierung kann, basierend auf den individuellen Bedürfnissen des Patienten, auf 120 mg/Tag hochtitriert werden. Eine Einmaldosis bis zu 100 mg/Tag kann verabreicht werden. Eine Dosierung von 120 mg/Tag wird eine Dosis von 60 mg zweimal täglich erforderlich machen. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, so lange diese klinisch angezeigt ist.

Eradikation von *H. pylori*:

Patienten mit *H. pylori*-Infektion sollen mit einer Eradikationstherapie behandelt werden. Die folgende Kombination, verabreicht über 7 Tage, wird empfohlen:
2mal täglich 20 mg Rabeprazol-Natrium
+ 2mal täglich 500 mg Clarithromycin
+ 2mal täglich 1 g Amoxicillin

Funktionsstörungen von Nieren und Leber:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Anwendung von Rabeprazol TAD bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Kinder und Jugendliche:

Rabeprazol TAD wird nicht für den Einsatz bei Kindern empfohlen, weil keine Erfahrungen mit der Anwendung von Rabeprazol

TAD in dieser Gruppe vorliegen.

Art der Anwendung:

Bei jenen Indikationen, die eine tägliche Einmaldosis erfordern, sollte Rabeprazol TAD morgens vor dem Essen eingenommen werden; zwar haben offensichtlich weder die Tageszeit der Einnahme noch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Rabeprazol-Natrium, aber die einmal tägliche Einnahme am Morgen begünstigt die Therapiecompliance.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass Rabeprazol TAD weder zerkaut noch zerdrückt werden darf, sondern als Ganzes geschluckt werden muss.

4.3 Gegenanzeigen

Rabeprazol TAD darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auch dann, wenn es unter der Therapie mit Rabeprazol-Natrium zu einer symptomatischen Besserung kommt, schließt dies eine maligne Erkrankung des Magens oder Ösophagus nicht aus. Vor Beginn der Therapie mit Rabeprazol TAD sollte deshalb ein Malignom ausgeschlossen werden.

Bei Langzeitbehandlung (insbesondere bei Behandlung von mehr als einem Jahr) sollten die Patienten einer regelmäßigen Kontrolle unterzogen werden.

Ein Risiko für Kreuzhypersensitivitätsreaktionen mit substituierten Benzimidazolen kann nicht ausgeschlossen werden.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass Rabeprazol TAD magensaftresistente Tabletten weder zerkaut noch zerdrückt werden dürfen, sondern als Ganzes geschluckt werden müssen.

Kinder und Jugendliche

Rabeprazol TAD wird nicht für den Einsatz bei Kindern empfohlen, weil keine Erfahrungen mit der Anwendung von Rabeprazol TAD in dieser Gruppe vorliegen.

Es liegen für die Zeit nach der Markteinführung Berichte über Blutdyskrasien (Thrombozytopenie und Neutropenie) vor. In der Mehrzahl der Fälle, bei denen keine andere Ätiologie festgestellt werden konnte, waren diese Ereignisse unkompliziert und bildeten sich nach dem Absetzen von Rabeprazol zurück.

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

Anomalien der Leberenzyme wurden in klinischen Prüfungen beobachtet und wurden auch nach der Marktzulassung berichtet. In der Mehrzahl der Fälle, bei denen keine andere Ätiologie festgestellt werden konnte, waren diese Ereignisse unkompliziert und bildeten sich nach dem Absetzen von Rabeprazol zurück.

In einer Studie bei Patienten mit leicht- bis mäßiggradiger Funktionseinschränkung der Leber wurden im Vergleich mit normalen alters- und geschlechtsentsprechenden Kontroll-Patienten keine Hinweise auf relevante medikamentös bedingte Sicherheitsprobleme gefunden. Weil jedoch keine klinischen Daten über die Verwendung von Rabeprazol in der Behandlung von Patienten mit hochgradig gestörter Leberfunktion vorliegen, wird dem verordnenden Arzt bei Behandlungsbeginn mit Rabeprazol TAD bei dieser Patientengruppe erhöhte Aufmerksamkeit empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Rabeprazol TAD wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern, einschließlich Rabeprazol TAD, kann möglicherweise das Risiko für gastrointestinale Infektionen mit Bakterien wie *Salmonella*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* erhöhen (siehe Abschnitt 5.1).

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs wie Rabeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Frakturen

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (>1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei

Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40% erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Gleichzeitige Anwendung von Rabeprazol und Methotrexat

Veröffentlichungen legen nahe, dass die Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren zusammen mit Methotrexat (insbesondere bei hoher Dosierung, siehe hierzu Verschreibungsinformationen zu Methotrexat) die Serumspiegel von Methotrexat und/oder seines Metaboliten erhöhen kann, was möglicherweise zu Methotrexatintoxizitäten führt. Bei Anwendung von Methotrexat in hohen Dosen sollte bei diesen Patienten ein vorübergehendes Absetzen des Protonenpumpeninhibitors in Erwägung gezogen werden.

Resorption von Vitamin B12

Rabeprazol Natrium kann, wie alle Säurehemmer, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren. Dies sollte im Falle einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit einem reduzierten körpereigenen Speicher oder mit Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B12-Aufnahme oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden beachtet werden.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Rabeprazol TAD abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Rabeprazol TAD mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenz-

bereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die Rabeprazol einnehmen, wurde eine akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) beobachtet, die während der Rabeprazol-Therapie jederzeit auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen.

Bei Verdacht auf eine TIN muss Rabeprazol abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rabeprazol-Natrium bewirkt eine starke und lang anhaltende Hemmung der Magensäuresekretion. Wechselwirkungen mit Substanzen, deren Resorption pH-abhängig ist, können auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von Rabeprazol-Natrium mit Ketoconazol oder Itraconazol kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmaspiegel der antimykotisch wirksamen Substanzen führen. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Rabeprazol TAD und Ketoconazol oder Itraconazol im Einzelfall zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

In klinischen Studien wurden bei Bedarf Antazida zusammen mit Rabeprazol verabreicht; in einer speziellen Medikamenteninteraktionsstudie wurde keine Wechselwirkung mit flüssigen Antazida beobachtet.

Die gleichzeitige Verabreichung von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) oder von Atazanavir 400 mg mit Lansoprazol (60 mg einmal täglich) an gesunde Freiwillige führte zu einer deutlichen Verminderung der Exposition mit Atazanavir. Die Resorption von Atazanavir ist pH-abhängig. Obwohl bisher noch nicht untersucht, werden mit anderen Protonenpumpenhemmern ähnliche Ergebnisse erwartet. Daher sollten Protonenpumpenhemmer einschließlich Rabeprazol nicht gleichzeitig mit Atazanavir verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Fallberichte, veröffentlichte pharmakokinetische Populationsstudien und retrospektive Analysen legen nahe, dass die Anwendung von Protonenpumpenhemmer zusammen mit Methotrexat (insbesondere bei hoher Dosierung, siehe hierzu Verschreibungsinformationen zu Methotrexat) die Serum-

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

spiegel von Methotrexat und/oder seines Metaboliten Hydroxymethotrexat erhöhen kann. Zur Wechselwirkung von Methotrexat mit Protonenpumpenhemmern wurden keine offiziellen Studien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Rabeprazol bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, ergaben keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen oder fetale Schädigungen durch Rabeprazol-Natrium, obwohl bei der Ratte ein geringer fetoplacentaler Übergang stattfindet. Rabeprazol TAD ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Rabeprazol-Natrium beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Studien an stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt.

Allerdings ist bekannt, dass Rabeprazol-Natrium bei Ratten in die Milch ausgeschieden wird. Deshalb darf Rabeprazol TAD nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und des Profils der Nebenwirkungen ist nicht anzunehmen, dass Rabeprazol TAD die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Falls es aber durch Schläfrigkeit zu einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kommt, sollte die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen komplizierter Maschinen vermieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittel-Reaktionen während kontrollierter klinischer Studien mit Rabe-

prazol waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Asthenie, Flatulenz, Exanthem und trockener Mund. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse während klinischer Studien war hinsichtlich des Schweregrads leicht bis mäßig und vorübergehend.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden in klinischen Studien und seit Markteinführung berichtet.

Die Häufigkeiten sind festgelegt als:

- häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- sehr selten ($< 1/10.000$)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen in absteigender Schwere aufgezeigt.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität ^{1,2}		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Nervosität	Depression		Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Somnolenz			
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Gefäßerkrankungen					periphere Ödeme
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Pharyngitis, Rhinitis	Bronchitis, Sinusitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation, Blähungen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Dyspepsie, Mundtrockenheit, Aufstoßen	Gastritis, Stomatitis, Geschmackstörungen		Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis, Gelbsucht, hepatische Enzephalopathie ³		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Erythem ²	Pruritus, Schweißsekretion, bullöse Reaktionen ²	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Ste-	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

				vens-Johnson-Syndrom (SJS)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	unspezifische Schmerzen, Rückenschmerzen	Myalgie, Wadenkrämpfe, Arthralgie, Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion	Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zum Nierenversagen)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, grippeähnliche Symptome	Brustschmerzen, Schüttelfrost, Pyrexie			
Untersuchungen		erhöhte Leberenzyme ³	Gewichtszunahme		

¹Einschließlich Schwellung des Gesichtes, Hypotonie und Dyspnoe

²Erytheme, bullöse Reaktionen und allergische Reaktionen bildeten sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung zurück.

³Selten wurde bei Patienten mit zugrunde liegender Leberzirrhose eine hepatische Enzephalopathie berichtet. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird dem verordnenden Arzt bei Behandlungsbeginn mit Rabeprazol TAD erhöhte Aufmerksamkeit empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit vorsätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sind begrenzt. Die höchste eingenommene Dosierung lag nicht über zweimal täglich 60 mg oder einmal täglich 160 mg. Unerwünschte Wirkungen sind im Allgemeinen geringgradig, spiegeln das bekannte Nebenwirkungsprofil wieder und klingen ohne spezifische Maßnahmen wieder ab. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Rabeprazol-Natrium zeigt eine starke Proteinbindung und ist daher nicht dialysierbar. Wie bei allen anderen Überdosierungen, sollten symptomatische und generelle Unterstützungsmaßnahmen zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung säurebedingter Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC Code: A02B C04

Wirkungsmechanismus: Rabeprazol-Natrium gehört zu der Substanzklasse der antisekretorisch wirkenden substituierten Benzimidazole, die weder anticholinerg noch wie ein H₂-Histaminantagonist wirken, sondern durch spezifische Blockade des Enzyms H⁺/K⁺-ATPase (Säure- oder Protonenpumpe) die Magensäuresekretion unterdrücken. Die dosisabhängige Wirkung führt zur Hemmung der basalen und der stimulierten Säuresekretion, unabhängig vom Stimulus. Im Tierexperiment zeigte sich, dass Rabeprazol-Natrium schon kurze Zeit nach der Verabreichung nicht mehr im Plasma und auf der Magenschleimhaut vorliegt. Als schwache Base wird Rabeprazol nach allen Dosierungen rasch resorbiert und reichert sich im sauren Milieu der Parietalzelle an. Rabeprazol wird durch Protonierung in das aktive Sulfenamid umgewandelt und reagiert dann an der Protonenpumpe mit den verfügbaren Cysteinen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antisekretorische Aktivität: Nach oraler Gabe von 20 mg Rabeprazol-Natrium setzt

die antisekretorische Wirkung innerhalb einer Stunde ein, die Maximalwirkung wird innerhalb von 2- 4 Stunden erzielt. Die Hemmung der basalen bzw. der durch Nahrung stimulierten Säuresekretion beträgt 23 Stunden nach der ersten Dosis von Rabeprazol-Natrium 69% bzw. 82%, und die Hemmung hält bis zu 48 Stunden an. Die Hemmwirkung von Rabeprazol-Natrium auf die Säuresekretion nimmt bei wiederholter einmal täglicher Gabe leicht zu, nach drei Tagen stellt sich ein steady-state der Hemmung ein. Nach Absetzen des Medikaments normalisiert sich die sekretorische Aktivität innerhalb von zwei bis drei Tagen.

Verringerte Magenazidität, die durch unterschiedliche Faktoren, einschließlich Protonenpumpeninhibitoren wie Rabeprazol, ausgelöst werden kann, erhöht die Zahl der natürlich vorkommenden Bakterien im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann möglicherweise das Risiko für gastrointestinale Infektionen mit Bakterien wie *Salmonella*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* erhöhen.

Wirkungen auf die Serumkonzentration von Gastrin: In klinischen Studien wurden die Patienten für einen Zeitraum von bis zu 43 Monaten mit 1x täglich 10 oder 20 mg Rabeprazol-Natrium behandelt. Die Serum-

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

konzentration von Gastrin stieg in den ersten zwei bis acht Wochen an und war Ausdruck der Hemmwirkung auf die Säuresekretion. Sie blieb bei kontinuierlicher Behandlung stabil. Nach Absetzen der Therapie kehrte die Gastrinkonzentration auf den Wert vor Behandlungsbeginn zurück (meist innerhalb von ein bis zwei Wochen).

In Magenbiopsien aus dem Antrum und dem Fundus von mehr als 500 Patienten, die bis zu 8 Wochen lang Rabeprazol oder eine Vergleichssubstanz erhalten hatten, fanden sich keine Veränderungen der ECL-Zellhistologie, des Schweregrades der Gastritis, der Inzidenz von atrophischer Gastritis oder intestinaler Metaplasie bzw. des Verteilungsmusters der *H. pylori*-Infektion. Bei über 250 Patienten, die während einer 36 monatigen kontinuierlichen Behandlung überwacht wurden, wurden keine signifikanten Veränderungen der Eingangsparameter beobachtet.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Andere Wirkungen: Bisher wurden keine systemischen Wirkungen von Rabeprazol-Natrium auf das ZNS, das Herzkreislaufsystem oder das respiratorische System beobachtet. Die zweiwöchige Verabreichung von 20 mg Rabeprazol-Natrium/pro Tag hatte keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, den Kohlenhydratstoffwechsel oder die zirkulierenden Konzentrationen von Parathormon, Cortisol, Östrogen, Testosteron, Prolactin, Cholecystokinin, Sekretin, Glucagon, follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Renin, Aldosteron oder Somatotropin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Rabeprazol-Natrium keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Amoxicillin hat. Bei einer gleichzeitigen Gabe zur Eradikation bei *H. pylori*-Infektionen des oberen Gastrointestinaltraktes werden die Plasmakonzentrationen von

Amoxicillin und Clarithromycin durch Rabeprazol nicht nachteilig beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Rabeprazol TAD ist eine Tablettenformulierung von Rabeprazol-Natrium mit magensaftresistentem Überzug. Diese Formulierung ist notwendig, weil Rabeprazol säurelabil ist. Die Resorption von Rabeprazol beginnt erst dann, wenn die Tablette den Magen verlassen hat. Die Resorption erfolgt rasch, die maximale Plasmakonzentration von Rabeprazol wird ca. 3,5 Stunden nach Einnahme von 20 mg erreicht. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Rabeprazol und die AUC sind im Dosisbereich 10 - 40 mg linear. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oral verabreichten Dosis von 20 mg beträgt (im Vergleich zur intravenösen Verabreichung) ca. 52 %; dies ist vor allem auf präsystemische Metabolisierung zurückzuführen. Bei wiederholter Gabe nimmt die Bioverfügbarkeit offenbar nicht zu. Bei gesunden Probanden beträgt die Plasmahalbwertszeit ungefähr eine Stunde (Bereich: 0,7 - 1,5 Std), die Gesamtklearance aus dem Körper beträgt geschätzt 283 ± 98 ml/min. Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrung. Die Resorption von Rabeprazol-Natrium wird weder durch Nahrung noch durch die Tageszeit der Einnahme beeinflusst.

Verteilung: Rabeprazol bindet zu ca. 97 % an humane Plasmaproteine.

Biotransformation und Elimination: Rabeprazol-Natrium wird wie auch andere Protonenpumpeninhibitoren (PPI) durch das Cytochrom P450-System (CYP450) in der Leber metabolisiert. In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Rabeprazol-Natrium durch Isoenzyme von CYP450 (CYP2C19 und CYP3A4) metabolisiert wird. In diesen Studien bewirkte Rabeprazol im Bereich der beim Menschen erwarteten Plasmakonzentrationen weder eine Induktion noch eine Hemmung von CYP3A4. Obwohl in vitro Untersuchungen nicht in jedem Fall Rückschlüsse auf die Abläufe in vivo zulassen, deuten diese Ergebnisse daraufhin, dass keine Wechselwirkungen zwischen Rabeprazol und Cyclosporin zu erwarten sind. Beim Menschen sind der Thioether (M1) und die Carbonsäure (M6) die beiden wichtigsten Metaboliten im Plasma; das Sulfon (M2), der Desmethyl-Thioether (M4) und das Mercaptursäurekonjugat (M5) sind Metaboliten, die nur in niedrigerer Konzentration auftreten. Lediglich der Desmethyl-Metabolit (M3) ist schwach antisekretorisch wirksam, er kommt im Plasma aber nicht vor.

Nach Gabe einer oralen Einmaldosis von 20 mg ^{14}C -markiertem Rabeprazol-Natrium wurde im Urin keine unveränderte Substanz ausgeschieden. Die Ausscheidung der Dosis erfolgte zu ca. 90 % im Urin in Form von zwei Metaboliten, einem Mercaptursäurekonjugat (M5) und einer Carbonsäure (M6), sowie in Form von zwei unbekannten Metaboliten. Der Rest der Dosis wurde in den Faeces wieder gefunden.

Geschlecht: Korrigiert nach Körpergröße und -gewicht, zeigen sich nach einer einmaligen 20 mg Dosis von Rabeprazol keine signifikanten geschlechts-spezifischen Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter.

Nierenfunktionsstörungen: Bei Patienten mit stabilem terminalem Nierenversagen, das chronisch dialysepflichtig ist (Kreatinin Clearance ≤ 5 ml/min/1,73m²), war die Verfügbarkeit von Rabeprazol ganz ähnlich wie bei gesunden Probanden. AUC und C_{max} waren bei diesen Patienten um 35% niedriger als die entsprechenden Parameter bei gesunden Probanden. Die mittlere Halbwertszeit von Rabeprazol betrug bei gesunden Probanden 0,82 Stunden, bei Patienten während einer Hämodialyse 0,95 Stunden und 3,6 Stunden nach Dialyse. Die Clearance von Rabeprazol bei Patienten mit Nierenkrankheiten, die chronisch dialysepflichtig sind, betrug etwa das Zweifache der Clearance bei gesunden Probanden.

Leberfunktionsstörungen: Nach Gabe einer einzelnen 20 mg Dosis von Rabeprazol an Patienten mit chronischen leichten bis mäßigen Leberkrankheiten erhöhte sich die AUC auf das Doppelte und die Halbwertszeit von Rabeprazol auf das Zwei- bis Dreifache verglichen mit gesunden Probanden. Nach Einnahme einer 20 mg-Dosis täglich über 7 Tage erhöhte sich die AUC jedoch nur bis zum 1,5-fachen und die C_{max} nur bis zum 1,2-fachen. Die Halbwertszeit von Rabeprazol bei Patienten mit Leberkrankheiten betrug 12,3 Stunden verglichen mit 2,1 Stunden bei gesunden Probanden. Das pharmakodynamische Ansprechen (pH-Kontrolle im Magen) war in beiden Gruppen klinisch vergleichbar.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten war die Elimination von Rabeprazol etwas vermindert. Nach siebentägiger Gabe von 1xtäglich 20 mg Rabeprazol-Natrium betrug die AUC annähernd das Doppelte wie bei jungen gesunden Probanden, die C_{max} war um 60 % und die Halbwertszeit um etwa 30% höher. Eine Akkumulation von Rabeprazol konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Weitere besondere Patientengruppen

Rabeprazol TAD® 10 mg magensaftresistente Tabletten

CYP2C19-Polymorphismus: Nach Gabe einer täglichen 20 mg Dosis Rabeprazol über 7 Tage zeigten langsame Metabolisierer bezüglich CYP2C19 eine AUC und $t_{1/2}$, die etwa das 1,9- bzw. 1,6-fache der entsprechenden Parameter bei schnellen Metabolisierern betragen, während C_{max} nur um 40% anstieg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Auswirkungen wurden nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Exposition des Menschen lagen, sodass aufgrund der tierexperimentellen Daten Bedenken im Bezug auf die Sicherheit für den Menschen vernachlässigbar sind.

Studien zur Mutagenität ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Tests an Maus Lymphom-Zelllinien waren positiv, *In-vivo*-Micronucleus-Tests sowie *In-vivo*- und *In-vitro*-DNA-Repair-Tests fielen jedoch negativ aus. Karzinogenitätsstudien ließen kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mannitol (Ph. Eur.)
leichtes Magnesiumoxid
Hyprolose
Hyprolose (5.0 – 16% Hydroxypropoxy-Gruppen)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Magensaftresistenter Überzug:
Ethylcellulose
leichtes Magnesiumoxid
Hypromellosephthalat
Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat (Cx-Cy)
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen (III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.
Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen (Blisterpackung aus OPA/Aluminium/PVC Film und Aluminium-Folie): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 und 100 magensaftresistente Tabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Hinweise erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606 333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75554.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Mai 2011
Datum der Erteilung der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig