



Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

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

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten

1 magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Rabeprazol-Natrium, entsprechend 18,85 mg Rabeprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rosafarbene, befilmte, elliptische, bikonvexe Tabletten.

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten

Gelbe, befilmte, elliptische, bikonvexe Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rabeprazol PUREN ist indiziert zur Behandlung:

- des akuten Ulcus duodeni
- des akuten benignen Ulcus ventriculi
- der symptomatischen erosiven oder ulzerativen Refluxösophagitis (GORD)
- Langzeittherapie der Refluxösophagitis
- zur symptomatischen Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit)
- Zollinger-Ellison-Syndrom
- in Kombination mit geeigneten Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bei Patienten mit peptischen Ulcera. Siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, ältere Patienten:

Akutes Ulcus duodeni und akutes benignes Ulcus ventriculi: Bei akutem Ulcus duodeni und bei akutem benignem Ulcus ventriculi wird die morgendliche Einnahme von 20 mg pro Tag empfohlen.

Das akute Ulcus duodeni heilt in den meisten Fällen innerhalb von vier Wochen ab. In einigen Fällen kann jedoch die Fortsetzung der Therapie für weitere vier Wochen erforderlich sein, um ein Abheilen zu ermöglichen. Ein akutes benignes Ulcus ventriculi heilt meist innerhalb von sechs Wochen ab; in einigen Fällen kann aber die Fortsetzung der Therapie für weitere sechs Wochen erforderlich sein, um ein Abheilen zu ermöglichen.

Erosive oder ulzerative Refluxösophagitis (GORD): Empfohlen wird die Einnahme von 20 mg pro Tag über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen.

Langzeitbehandlung der Refluxösophagitis: Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann zur Langzeitbehandlung eine Erhaltungsdosis von einmal täglich 20 oder 10 mg Rabeprazol PUREN gegeben werden.

Symptomatische Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GORD): 10 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine vierwöchige Behandlungsperiode nicht aus, sind weitergehende Untersuchungen angezeigt. 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 Startdosis für Erwachsene beträgt 60 mg Rabeprazol einmal täglich. Die Dosis kann entsprechend den individuellen Erfordernissen auf bis zu 120 mg pro Tag gesteigert werden. Tägliche Einzelgaben bis zu 100 mg pro Tag sind möglich. Bei einer Dosierung von 120 mg täglich kann die Tagesdosis auf zwei Einzelgaben von je 60 mg verteilt werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie klinisch erforderlich ist.

Eradikation von *H. pylori*: Bei Patienten mit *H. pylori*-Infektion sollte eine Eradikation des Bakteriums durch eine Kombinationstherapie angestrebt werden. Die folgende Kombination, verabreicht über 7 Tage, wird empfohlen:

2-mal täglich 20 mg Rabeprazol PUREN
+ 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin
+ 2-mal täglich 1 g Amoxicillin

Für Indikationen, bei denen eine tägliche Einmalgabe erforderlich ist, sollte Rabeprazol PUREN morgens vor dem Essen eingenommen werden. Zwar haben weder die Tageszeit der Einnahme noch Nahrungsaufnahme Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Rabeprazol-Natrium, aber die einmal tägliche Einnahme am Morgen begünstigt die Therapiecompliance.

Funktionsstörungen von Nieren und Leber:

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

Zur Anwendung von Rabeprazol PUREN bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Rabeprazol PUREN ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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 PUREN muss deshalb Bösartigkeit ausgeschlossen werden.

Patienten unter Langzeittherapie sollten insbesondere bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr regelmäßig überwacht werden.

Das Risiko einer Kreuzallergie mit anderen Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder mit substituierten Benzimidazolen kann nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Seit Markteinführung gibt es Berichte über Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie und Neutropenie). In den meisten Fällen, in denen ein Zusammenhang mit Rabeprazol nicht ausgeschlossen werden konnte, waren diese Ereignisse nicht schwerwiegend und reversibel.

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten



Veränderungen der Leberenzyme wurden in klinischen Studien sowie nach Markteinführung beobachtet. In den meisten Fällen, in denen ein Zusammenhang zu Rabeprazol nicht ausgeschlossen werden konnte, waren diese Ereignisse nicht schwerwiegend und reversibel.

In einer Prüfung bei Patienten mit leicht- bis mäßiggradiger Funktionsstörung der Leber ergaben sich im Vergleich mit alters- und geschlechtsentsprechenden Kontroll-Patienten keine Hinweise auf relevante medikamentös bedingte Probleme hinsichtlich der Sicherheit. Da aber keine klinischen Daten zum Einsatz von Rabeprazol PUREN bei der Behandlung von Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion vorliegen, wird dem verordnenden Arzt bei Behandlungsbeginn mit Rabeprazol PUREN bei diesen Patienten Aufmerksamkeit empfohlen.

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.

Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Rabeprazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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 PPI 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 Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPI wie Rabeprazol PUREN behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie wie Erschöpfungszustände, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten,

aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbessert sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPI.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI 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.

Gleichzeitige Verabreichung von Rabeprazol mit Methotrexat

Einigen Studien zufolge könnte die gemeinsame Verabreichung von PPI mit Methotrexat (primär in hoher Dosierung; siehe hierzu die Fachinformation von Methotrexat) den Serumspiegel von Methotrexat und/oder dessen Metaboliten erhöhen und verlängern, was möglicherweise zu einer Methotrexat-Toxizität führen kann. Während einer Hochdosis-Therapie mit Methotrexat sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit PPI bei einigen Patienten in Betracht gezogen werden.

Einfluss auf die Vitamin-B12-Resorption

Rabeprazol-Natrium kann, wie alle säurehemmenden Arzneimittel, die Aufnahme von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren. Dies sollte in der Langzeittherapie bei Patienten mit einem reduzierten körpereigenen Speicher oder bei Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B12-Aufnahme beachtet werden oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Subakut kutaner Lupus Erythematodes (SCLE)

PPI werden mit sehr wenigen Fällen von SCLE in Zusammenhang gebracht. Falls es zu Läsionen kommt, speziell in den Bereichen, die der Sonne ausgesetzt sind und falls diese mit einer Arthralgie einhergehen, sollte der Patient unverzüglich einen Arzt aufsuchen, der einen Abbruch der Therapie mit Rabeprazol PUREN in Erwägung ziehen sollte. Ein SCLE das sich nach vorausgegangener Behandlung mit einem PPI entwickelt hat, könnte das Risiko von SCLE in Kombination mit weiteren PPI erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Rabeprazol PUREN mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn sich die CgA- und Gastrin-Spiegel nach der ersten Messung nicht normalisiert haben und nicht im Referenzbereich liegen, sollten die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen der PPI-Behandlung wiederholt werden.

Hilfsstoff

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rabeprazol-Natrium bewirkt eine starke und langanhaltende 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 Antimykotika führen. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Rabeprazol PUREN und Ketoconazol oder Itraconazol im Einzelfall zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

In klinischen Studien wurden bei Bedarf Antazida gleichzeitig mit Rabeprazol verabreicht; in einer speziellen Untersuchung auf Arzneimittelwechselwirkungen mit einem flüssigen Antazidum wurde keine Wechselwirkung mit Rabeprazol beobachtet.

Gleichzeitige Einnahme von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) oder Atazanavir 400 mg und Lansoprazol (60 mg einmal täglich) bei gesunden Probanden führte zu einer beträchtlichen Verringerung der Aufnahme von Atazanavir. Die Resorption von Atazanavir ist pH-abhängig. Obwohl dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde, so sind ähnliche Ergebnisse auch für andere PPI zu erwarten. Daher sollten PPI, Rabeprazol eingeschlossen, nicht mit Atazanavir zusammen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Fallberichten, veröffentlichten pharmakokinetischen Studien und retrospektiven Analysen zufolge, könnte die gemeinsame Gabe von PPI mit Methotrexat (primär in hoher Dosierung; siehe hierzu die Fachinformation von Methotrexat) den Serumspiegel von Methotrexat und/oder dessen Metabolit Hydroxymethotrexat erhöhen und verlängern. Es wurden jedoch keine formalen Interaktionsstudien von Methotrexat mit PPI durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine Daten zur Sicherheit von Rabeprazol während der Schwangerschaft vor. In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen fanden sich keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder fetale Schädigungen durch Rabeprazol-Natrium, obwohl die Substanz bei der Ratte schwach plazentagängig ist. Rabeprazol PUREN ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.



Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rabeprazol-Natrium beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien bei stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Allerdings geht Rabeprazol-Natrium bei der Ratte in die Muttermilch über. Deshalb darf Rabeprazol PUREN 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 unerwünschten Ereignisse ist nicht anzunehmen, dass Rabeprazol PUREN die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Falls es aber durch Schläfrigkeit zu einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kommt, ist von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und vom Bedienen komplizierter Maschinen abzuraten.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, innerhalb kontrollierter klinischer Studien mit Rabeprazol waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Asthenie, Flatulenz, Exanthem und Mundtrockenheit. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig und nur vorübergehend.

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

Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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).

Siehe Tabelle 1.

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.

Tabelle 1

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infekte				
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie Leukozytose		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität ^{1,2}		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		Hyponatriämie Hypomagnesiämie ⁴
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Nervosität	Depression		Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz Schwindel	Somnolenz			
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Gefäßerkrankungen					Periphere Ödeme
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten Pharyngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Erbrechen Übelkeit abdominale Schmerzen Obstipation Flatulenz Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Dyspepsie Mundtrockenheit Aufstoßen	Gastritis Stomatitis Geschmacksstörungen		Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Gelbsucht Hepatische Enzephalopathie ³		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Erythem ²	Pruritus Schwitzen Hautbläschen ²	Erythema multiforme Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)	Subakut kutaner Lupus Erythematoses ⁴

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten



Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Unspezifische Schmerzen/ Rückenschmerzen	Myalgie Wadenkrämpfe Arthralgie Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule ⁴			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfekte	Turbointerstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zum Nierenversagen)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Influenza-ähnliche Symptome	Brustschmerzen Schüttelfrost Pyrexie			
Untersuchungen		Leberwert-erhöhung ³	Gewichtszunahme		

¹ Umfasst Schwellungen im Gesicht, Hypotonie und Dyspnoe

² Erytheme, Hautbläschen und Überempfindlichkeitsreaktionen bildeten sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung zurück.

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

⁴ Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit vor-sätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sind begrenzt. Die höchste eingenommene Dosierung lag bei bis zu zweimal täglich 60 mg oder einmal täglich 160 mg. Unerwünschte Wirkungen sind im Allgemeinen geringgradig, spiegeln das bekannte Nebenwirkungsprofil wider 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 in allen anderen Fällen von Überdosierungen sollten symptomatische und allgemeine Unterstützungsmaßnahmen zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Magen-Darm-Mittel, Arzneimittel zur Behandlung des peptischen Ulkus und der gastrooesophagalen Refluxkrankheit (GORD), Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC04

Wirkmechanismus

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 Wirkung ist dosisabhängig und 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 der Magenschleimhaut vorliegt. Als schwache Base wird Rabeprazol unabhängig von der Dosierung 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.

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 für 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 PPI wie Rabeprazol, ausgelöst werden kann, erhöht die Zahl der natürlich vorkommenden Bakterien im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit PPI 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 1 x täglich 10 oder 20 mg Rabeprazol-Natrium behandelt.

Die Serumkonzentration von Gastrin stieg als Ausdruck der Hemmwirkung auf die Säuresekretion in den ersten zwei bis acht Wochen an und blieb stabil, solange die Behandlung fortgesetzt wurde. Nach Absetzen der Therapie kehrte die Gastrinkonzentration gewöhnlich innerhalb von ein bis zwei Wochen auf den Wert vor Behandlungsbeginn zurück.

In Magenbiopsien aus dem Antrum und dem Fundus von mehr als 500 Patienten, die bis zu acht 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 mehr als 250 Patienten wurden während einer 36 Monate langen Therapie keine signifikanten Änderungen der Ausgangsbefunde beobachtet.

Andere Wirkungen

Bisher wurden keine systemischen Wirkungen von Rabeprazol-Natrium auf das ZNS, das Herz-Kreislaufsystem oder das respiratorische System beobachtet. Die zweiwöchige Verabreichung von 20 mg Rabeprazol-Natrium/Tag p.o. hatte keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, den Kohlenhydratstoffwechsel oder die Plasmakonzentration von Parathormon, Cortisol, Östrogen, Testosteron, Prolactin, Cholecystikinin, Sekretin, Glucagon, follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Renin, Aldosteron oder Somatotropin.

Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Rabeprazol-Natrium keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Amoxicillin hat. Bei einer gleichzeitigen Gabe zur



Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten

Eradikation bei *H. pylori*-Infektionen des oberen Gastrointestinaltrakts werden die Plasmakonzentrationen von Amoxicillin und Clarithromycin durch Rabeprazol nicht nachteilig beeinflusst.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Chromogranin A (CgA) steigt aufgrund der herabgesetzten gastrischen Azidität ebenfalls an. Erhöhte CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegenden veröffentlichten Daten zufolge sollte die Behandlung mit PPI fünf Tage bis zwei Wochen vor der CgA-Messung abgesetzt werden. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Rabeprazol-Natrium in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Rabeprazol-Natrium in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms, des Ulcus duodeni und des Ulcus ventriculi gewährt (siehe Abschnitt 4.2. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rabeprazol PUREN ist eine Tablettenformulierung von Rabeprazol-Natrium mit magensaftresistentem Überzug. Diese Art der Darreichungsform 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 h 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 Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde (Bereich: 0,7 – 1,5 h), die geschätzte Gesamtklearance aus dem Körper beträgt 283 ± 98 ml/min. Es gibt keine klinisch relevante Wechsel-

wirkung 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.

Metabolisierung und Ausscheidung

Rabeprazol-Natrium wird wie auch andere Protonenpumpeninhibitoren (PPI) durch das Cytochrom P450 (CYP450)-System in der Leber verstoffwechselt. *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 darauf hin, dass keine Wechselwirkung zwischen Rabeprazol und Cyclosporin zu erwarten ist. Beim Menschen sind der Thioäther (M1) und die Carbonsäure (M6) die beiden wichtigsten Metaboliten im Plasma; das Sulfon (M2), der Desmethyl-Thioäther (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 Fäzes wiedergefunden.

Geschlecht

Nach einer Einzeldosis von 20 mg Rabeprazol gibt es – korrigiert nach Körpermasse und Größe – bezüglich pharmakokinetischer Parameter keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit chronischer leichter bis mäßiggradiger Einschränkung der Leberfunktion verdoppelte sich nach der Einnahme einer Einzeldosis von 20 mg Rabeprazol die AUC im Vergleich zu der bei gesunden Probanden, die Halbwertszeit von Rabeprazol stieg um das Zwei- bis Dreifache. Dagegen betrug die Zunahme der AUC nach siebentägiger Einnahme von täglich 20 mg nur das 1,5-Fache und die C_{max} nur das 1,2-Fache. Die Halbwertszeit von Rabeprazol betrug bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 12,3 Stunden im Vergleich zu 2,1 Stunden bei gesunden Probanden. Die pharmakodynamische Wirkung (pH des Magensaftes) war in beiden Gruppen vergleichbar.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten war die Elimination von Rabeprazol leicht vermindert. Nach siebentägiger Gabe von 1 x täglich 20 mg Rabeprazol-Natrium betrug die AUC annähernd das Doppelte wie bei jungen gesunden Probanden, die C_{max} lag um 60 % und die Halbwertszeit um ca. 30 % höher. Es fanden sich aber keine Hinweise auf eine Akkumulation von Rabeprazol.

CYP2C19 Polymorphismus

Bei CYP2C19 langsamen Metabolisierern betrugen nach siebentägiger Gabe von täglich 20 mg Rabeprazol die AUC und Halbwertszeit ca. das 1,9- und 1,6-Fache der entsprechenden Parameter bei schnellen Metabolisierern, während die C_{max} nur um 40 % gestiegen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Wirkungen wurden nur beobachtet, wenn Dosen verabreicht wurden, die deutlich über der maximalen Exposition des Menschen lagen, so dass aufgrund der tierexperimentellen Daten Bedenken bezüglich der Sicherheit des Menschen vernachlässigbar sind.

Untersuchungen zur Mutagenität brachten uneinheitliche Ergebnisse. Tests an Lymphomzelllinien der Maus waren positiv, dagegen waren der Micronucleustest *in vivo* sowie DNA-Repair-Tests *in vivo* und *in vitro* negativ. Untersuchungen zur Kanzerogenität wiesen nicht auf spezielle Risiken beim Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon
Hypromellose
Leichtes Magnesiumoxid
Mannitol
Magnesiumstearat

Mantel:

Ethylcellulose
Leichtes Magnesiumoxid

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol PUREN 20 mg magensaftresistente Tabletten



Magensaftresistenter Überzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer 30 % Dispersion
bestehend aus:
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)
Polysorbat 80
Natriumdodecylsulfat
Propylenglycol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Talkum

Rabeprazol PUREN 10 mg magensaftresistente Tabletten zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Tablettenbehältnis: Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/OPA/PVC/ Aluminium - Blisterpackungen
Tablettenbehältnisse (HDPE) mit Kunststoffdeckel (LDPE) und Trockenmittel
Tablettenbehältnisse (HDPE) mit Kunststoffschraubverschluss (PP) mit eingebautem Trockenmittel

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100 und 120 Tabletten

Tablettenbehältnisse: 30, 100 und 250 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

78435.00.00

78436.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 17. März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 23. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

09.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig