Rabeprazol ratiopharm 20 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Rabeprazol-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 0,68 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette.

10 mg: Rosa, runde Tabletten, mit den schwarzen Prägungen „N“ und „10“ auf einer Seite der Tablette.

20 mg: Gelbe, runde Tabletten, mit den schwarzen Prägungen „93“ und „64“ auf einer Seite der Tablette, glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rabeprazol ist indiziert zur Behandlung:

- des akuten Ulcus duodeni
- des akuten benignen Ulcus ventriculi
- der symptomatischen erosiven oder ulzerativen gastroösophagealen Reflux-Krankheit (GORD)
- der gastroösophagealen Reflux-Krankheit als Langzeitbehandlung (GORD Maintenance)
- zur symptomatischen Behandlung der mäßig ausgeprägten bis sehr schweren gastroösophagealen Reflux-Krankheit (symptomatische GORD)
- des Zollinger-Ellison-Syndroms

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 benignen Ulcus ventriculi wird die Einnahme von 20 mg einmal täglich empfohlen, morgens einzunehmen.

Das akute Ulcus duodeni heilt in den meisten Fällen 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 Reflux-Krankheit (GORD):

Empfohlen wird die Einnahme von 20 mg einmal täglich über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen.

Langzeitbehandlung der gastroösophagealen Reflux-Krankheit (GORD Maintenance):

Für die Langzeitbehandlung kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Behandlung eine Erhaltungsdosis von 10 mg oder 20 mg einmal täglich angewendet werden.

Symptomatische Behandlung der mäßigen bis sehr schweren gastroösophagealen Reflux-Krankheit (symptomatische GORD):

10 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Sollte eine Kontrolle der Symptome nach vier Wochen nicht erreicht sein, soll der Patient weiter untersucht werden. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Einnahme von 10 mg einmal täglich nach Bedarf erreicht werden.

Zollinger-Ellison-Syndrom:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bei Erwachsenen 60 mg, einmal täglich. Die Dosis kann, basierend auf den individuellen Bedürfnissen des Patienten, auf 120 mg/Tag titriert werden. Tägliche Einzeldosen von bis zu 100 mg/Tag können gegeben werden. Eine Dosis von 120 mg/Tag kann geteilte Dosen von 60 mg zweimal täglich erforderlich machen. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, so lange diese klinisch angezeigt ist.

Leber- und Nierenfunktionsstörung:

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

Zur Anwendung von Rabeprazol ratiopharm bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion siehe 4.4.

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Bei jenen Indikationen, die eine tägliche Behandlung erfordern, sollte Rabeprazol ratiopharm morgens vor dem Essen eingenommen werden. Obwohl weder die Tageszeit der Einnahme noch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Rabeprazol-Natrium zeigten, vereinfacht dieses Regime die Einhaltung der Behandlung.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Tabletten weder zerkaut noch zerdrückt werden dürfen, sondern unzerkaut geschluckt werden müssen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Rabeprazol-Natrium ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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 ratiopharm muss deshalb ein Malignom ausgeschlossen werden.
Patienten unter Langzeitbehandlung (insbesondere diejenigen, die mehr als ein Jahr behandelt werden) sollten einer regelmäßigen Überwachung unterzogen werden.
Ein Risiko für Kreuzhypersensitivitätsreaktionen mit anderen Protonenpumpenhemmern oder substituierten Benzimidazolen kann nicht ausgeschlossen werden.
Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Tabletten weder zerkaut noch zerdrückt werden dürfen, sondern unzerkaut geschluckt werden müssen.

Kinder und Jugendliche

Rabeprazol ratiopharm wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern, weil keine Erfahrungen mit seiner Anwendung in dieser Gruppe vorliegen.
Aus der Zeit nach der Markteinführung liegen 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.
Anomalien der Leberenzyme wurden in klinischen Studien beobachtet und wurden auch nach der Markteinführung 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 mäßig ausgeprägter Funktionseinschränkung der Leber wurden im Vergleich mit nach Alter und Geschlecht entsprechenden Kontroll-Probanden keine Hinweise auf signifikante medikamentös bedingte Probleme hinsichtlich der Sicherheit gefunden. Nachdem jedoch keine klinischen Daten über die Verwendung von Rabeprazol-Natrium bei der Behandlung von Patienten mit hochgradig gestörter Leberfunktion vorliegen, wird dem verordnenden Arzt bei Einleitung der Behandlung mit Rabeprazol ratiopharm bei solchen Patienten erhöhte Vorsicht geraten.
Eine Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren, einschließlich Rabeprazol-Natrium, kann möglicherweise das Risiko gastrointestinaler Infektionen wie z.B. Salmonella, Campylobacter und Clostridium difficile erhöhen (siehe Abschnitt 5.1).
Eine gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Rabeprazol ratiopharm wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (>1 Jahr) abgewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10 – 40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit PPIs (Protonenpumpenhemmern), wie Rabeprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI (Protonenpumpenhemmer).
Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs (Protonenpumpenhemmer) mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (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 ratiopharm abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rabeprazol-Natrium bewirkt eine starke und lang anhaltende Hemmung der Magensäuresekretion. Wech-

selwirkungen 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 von antimykotisch wirksamen Substanzen führen. Daher kann eine Überwachung der einzelnen Patienten notwendig sein, um zu bestimmen, ob bei gleichzeitiger Verabreichung von Rabeprazol ratiopharm und Ketoconazol oder Itraconazol mit Rabeprazol ratiopharm eine Dosisanpassung erforderlich ist.
In klinischen Studien wurden Antazida gleichzeitig mit der Verabreichung von Rabeprazol-Natrium angewendet, und in einer speziellen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie 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 zu 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit von Rabeprazol bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen offenbarten keine Nachweise einer beeinträchtigten Fertilität oder einer Schädigung des Fötus' durch Rabeprazol-Natrium, obwohl ein geringer föto-plazentaler Transfer bei der Ratte auftritt. Rabeprazol ratiopharm ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rabeprazol-Natrium beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien bei stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Rabeprazol-Natrium bei der Ratte in die Milch ausgeschieden wird. Deshalb darf Rabeprazol ratiopharm während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und des Profils der Nebenwirkungen ist es unwahrscheinlich, dass Rabeprazol ratiopharm eine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit verursacht oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Falls aber durch Schläfrigkeit die Aufmerksamkeit beeinträchtigt ist, wird empfohlen, das Steuern von Fahrzeugen und das Bedienen komplizierter Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während kontrollierter klinischer Studien mit Rabeprazol waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Asthenie, Flatulenz, Ausschlag und Mundtrockenheit. Die Mehrzahl an Nebenwirkungen, die während klinischer Studien auftraten, waren hinsichtlich des Schweregrads leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehender Natur.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und seit Markteinführung berichtet.
Die Häufigkeiten sind definiert als häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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*, **		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		Hyponatriämie Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnia	Nervosität	Depression		Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel	Somnolenz			
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Gefäßerkrankungen					Periphere Ödeme
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten Pharyngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Erbrechen Nausea Bauchschmerzen Verstopfung Flatulenz	Dyspepsie Mundtrockenheit Aufstoßen	Gastritis Stomatitis Geschmacksstörungen		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Gelbsucht Hepatische Enzephalopathie***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Erythem**	Pruritus Schwitzen Bullöse Reaktionen**	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Unspezifische Schmerzen Rückenschmerzen	Myalgie Beinkrämpfe Arthralgie Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion	Interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie grippeähnliche Erkrankung	Brustschmerzen Schüttelfrost Pyrexie			
Untersuchungen		Erhöhte Leberenzymwerte***	Gewichtszunahme		

* Inkludiert Gesichtsschwellung, Hypotonie und Dyspnoe.

** Erytheme, bullöse Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen bildeten sich üblicherweise nach Absetzen der Therapie zurück.

*** Seltene Berichte einer hepatischen Enzephalopathie wurden bei Patienten mit zugrundeliegender Zirrhose erhalten. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird dem vorordnenden Arzt geraten, beim ersten Behandlungsbeginn mit Rabeprazol-Natrium bei solchen Patienten erhöhte Vorsicht geraten (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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit vorsätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sind begrenzt. Die höchste untersuchte Exposition lag nicht über zweimal täglich 60 mg oder einmal täglich 160 mg. Die Effekte sind im Allgemeinen minimal, spiegeln das bekannte Nebenwirkungsprofil wieder und klingen ohne weitere medizinische Maßnahmen wieder ab. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Rabeprazol-Natrium ist extensiv an Proteine gebunden und ist daher nicht dialysierbar. Wie bei allen anderen Überdosierungen, sollte die Behandlung symptomatisch sein und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alimentäres System und Stoffwechsel, Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit (GORD), Protonenpumpenhemmer.
ATC-Code: A02BC04.

Wirkmechanismus

Rabeprazol-Natrium gehört zur Klasse der antisekretorisch wirkenden Verbindungen, den 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 sowohl der basalen als auch der stimulierten Säuresekretion, unabhängig vom Stimulus. Studien bei Tieren zeigten, dass Rabeprazol-Natrium schon kurze Zeit nach der Verabreichung sowohl vom Plasma als auch von der Magenschleimhaut verschwindet. Als schwache Base wird Rabeprazol nach allen Dosierungen rasch resorbiert und reichert sich im sauren Milieu der Parietalzellen an. Rabeprazol wird durch Protonierung in das aktive Sulfenamid umgewandelt und reagiert dann an der Protonenpumpe mit den verfügbaren Cysteinen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Antisekretorische Aktivität

Nach oraler Verabreichung einer Dosis von 20 mg Rabeprazol-Natrium setzt die antisekretorische Wirkung innerhalb einer Stunde ein, die Maximalwirkung wird innerhalb von zwei bis vier 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 Dosierung leicht zu, nach drei Tagen stellt sich ein Steady-state der Hemmung ein. Nach Absetzen des Medikaments normalisiert sich die sekretorische Aktivität innerhalb von 2 bis 3 Tagen.
Verringerte Acidität des Magensaftes aus verschiedensten Gründen, inklusive Protonenpumpeninhibitoren wie Rabeprazol, erhöht die Anzahl von Bakterien, die normalerweise im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann möglicherweise das Risiko für gastrointestinale Infektionen mit z.B. Salmonella, Campylobacter oder Clostridium difficile erhöhen.

Wirkungen auf die Serumkonzentration von Gastrin

In klinischen Studien wurden die Patienten für eine Dauer von bis zu 43 Monaten mit einmal täglich 10 oder 20 mg Rabeprazol-Natrium behandelt. Die Serumkonzentration von Gastrin stieg in den ersten 2 bis 8 Wochen an, was Ausdruck der Hemmwirkung auf die Säuresekretion war, und blieb bei fortgesetzter Behandlung stabil. Nach Absetzen der Therapie kehrte die Gastrinkonzentration üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Wochen auf den Wert vor Behandlungsbeginn zurück.
In menschlichen Proben einer Magenbiopsie aus dem Antrum und dem Fundus von mehr als 500 Patienten, die bis zu 8 Wochen Rabeprazol oder eine Vergleichsbehandlung erhalten hatten, wurden keine Veränderungen der ECL-Zellhistologie, des Schweregrades der Gastritis, der Inzidenz von atrophischer Gastritis oder intestinaler Metaplasie bzw. der Verteilung von Infektionen durch H. pylori. Bei über 250 Patienten, die während 36 Monaten einer kontinuierlichen Therapie überwacht wurden, wurden keine signifikanten Veränderungen der Ausgangswerte beobachtet.

Andere Wirkungen

Bisher wurden keine systemischen Wirkungen von Rabeprazol-Natrium auf das ZNS, das Herz-Kreislaufsystem oder das respiratorische System gefunden. In oralen Dosen von 20 mg über 2 Wochen hatte Rabeprazol-Natrium keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, den Kohlenhydratstoffwechsel oder die zirkulierenden Konzentrationen von Parathormon, Cortison, Östrogen, Testosteron, Prolactin,

Cholecystokinin, Sekretin, Glucagon, follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Renin, Aldosteron oder somatotrophes Hormon.
Studien an gesunden Probanden zeigten, dass Rabeprazol-Natrium keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Amoxicillin hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rabeprazol ratiopharm ist eine innen beschichtete (magensaftresistente) Tablettenformulierung von Rabeprazol-Natrium. Diese Formulierung ist notwendig, weil Rabeprazol säurelabil ist. Die Resorption von Rabeprazol beginnt daher erst, nachdem die Tablette den Magen verlassen hat. Die Resorption erfolgt rasch, die Spitzen-Plasmakonzentration von Rabeprazol wird annähernd 3,5 Stunden nach der Einnahme einer Dosis von 20 mg erreicht. Die Spitzen-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) etwa 52%; dies ist vor allem auf den präsystemischen Metabolismus zurückzuführen. Zusätzlich scheint die Bioverfügbarkeit bei wiederholter Verabreichung nicht zuzunehmen. Bei gesunden Probanden beträgt die Plasma-Halbwertszeit annähernd eine Stunde (Bereich: 0,7 – 1,5 Stunden), und die Gesamt-Clearance aus dem Körper wird mit 283 ± 98 ml/min geschätzt. Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrung. Weder Nahrung noch Tageszeit der Verabreichung der Behandlung beeinflussen die Resorption von Rabeprazol-Natrium.

Verteilung

Rabeprazol ist zu annähernd 97% an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Rabeprazol-Natrium wird wie auch andere Substanzen der Verbindungsklasse der Protonenpumpenhemmer (PPI) durch das Arzneimittel-metabolisierende System des Cytochrom P450 (CYP450) in der Leber metabolisiert. In vitro Studien mit menschlichen Leber-Mikrosomen zeigten, dass Rabeprazol-Natrium durch Iso-Enzyme 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 Studien nicht in jedem Fall Rückschlüsse auf die Abläufe in vivo zulassen, weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass keine Wechselwirkung zwischen Rabeprazol und Cyclosporin zu erwarten ist. Bei Menschen sind der Thioether (M1) und die Karbonsäure (M6) die beiden Hauptmetabolite im Plasma; das Sulfon (M2), der Desmethyl-Thioether (M4) und das Mercaptursäurekonjugat (M5) sind Nebenmetabolite, die in niedrigeren Konzentrationen beobachtet werden. Nur der Desmethyl- Metabolit (M3) hat eine geringen Anteil an schwach antisekretorischer Aktivität, kommt jedoch im Plasma nicht vor.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Einmaldosis von 20 mg ^{14}C-markiertem Rabeprazol-Natrium wurde im Urin keine unveränderte Substanz ausgeschieden. Annähernd 90% wurden im Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form von zwei Metaboliten: einem Mercaptursäurekonjugat (M5) und einer Karbonsäure (M6), plus in Form von zwei unbekannten Metaboliten. Der Rest der Dosis wurde in den Fäzes wiedergefunden.

Geschlecht

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit stabilem terminalem Nierenversagen, das chronisch dialysepflichtig ist (Creatinin-Clearance <5 ml/min/ 1,73m^2), war die Verfügbarkeit von Rabeprazol sehr ähnlich der bei gesunden Freiwilligen. AUC und C_{max} waren bei diesen Patienten um etwa 35% niedriger als die entsprechenden Parameter bei gesunden Freiwilligen. Die mittlere Halbwertszeit von Rabeprazol betrug bei gesunden Freiwilligen 0,82 Stunden, bei Patienten während einer Hämodialyse 0,95 Stunden und nach Dialyse 3,6 Stunden. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen, die chronisch dialysepflichtig sind, betrug die Clearance des Arzneimittels annähernd das Zweifache der Clearance bei gesunden Freiwilligen.

Leberfunktionsstörung

Nach Gabe einer 20 mg Dosis von Rabeprazol an Patienten mit chronischer leichter bis mäßig ausgeprägter Leberfunktionsstörung verdoppelte sich die AUC und es gab einen 2- bis 3-fache Erhöhung der Halbwertszeit von Rabeprazol verglichen mit gesunden Freiwilligen. Nach Einnahme einer täglichen 20 mg-Dosis über 7 Tage erhöhte sich die AUC jedoch nur bis zum 1,5-fachen und die C_{max} nur bis zum 1,2-fachen. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung betrug die Halbwertszeit von Rabeprazol 12,3 Stunden verglichen mit 2,1 Stunden bei gesunden Freiwilligen. Das pharmakodynamische Ansprechen auf die Behandlung (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 täglichen Dosierungen von 20 mg Rabeprazol-Natrium erhöhte sich die AUC annähernd auf das Doppelte, die C_{max} erhöhte sich um 60% und die $t_{1/2}$ erhöhte sich um annähernd 30%, verglichen mit gesunden Freiwilligen. Es gab jedoch keine Nachweise einer Akkumulation von Rabeprazol.

CYP2C19-Polymorphismus

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur bei ausreichend hohen Expositionen beobachtet, die deutlich über den beim Menschen verwendeten maximalen Expositionen lagen, was in Bezug auf die Daten von Tieren Bedenken für die menschliche Sicherheit vernachlässigbar macht.
Studien zur Mutagenität brachten zweideutige Ergebnisse. Tests an Lyphom-Zelllinien bei Mäusen waren positiv, dagegen waren der Micronucleus-Test in vivo sowie DNA-Repair-Tests in vivo und in vitro negativ. Studien zur Karzinogenität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Mannitol
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Magnesiumoxid, schwer Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Überzug:
Hypromellose (E 464)
Mikrokristalline Cellulose
Stearinsäure Titandioxid (E 171)
Hypromellosephthalat
Triethylcitrat
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Eisenoxid, rot (E 172)
Eisenoxid, gelb (E 172)
20 mg: Eisenoxid, schwarz (E 172)
Drucktinte:
Schellack
Eisenoxid, schwarz (E 172)
Ammoniumhydroxid
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 mg: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (PVC/Aluminium/Polyamid/Aluminium) mit 7, 14, 28, 30, 50, 56 und 98 magensaftresistenten Tabletten.
20 mg: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (PVC/Aluminium/Polyamid/Aluminium) in einem Umkarton, mit 7, 14, 28, 30, 50, 56 und 98 magensaftresistenten Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
1140 Wien
Österreich
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–31001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Jänner 2012

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.