Rabeprazol Hexal 20 mg-magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Rabeprazol-Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette.

Rabeprazol Hexal 10 mg-magensaftresistente Tabletten:
Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette.

Rabeprazol Hexal 20 mg-magensaftresistente Tabletten:
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rabeprazol Hexal ist indiziert bei Erwachsenen:

- zur Behandlung des aktiven Ulcus duodeni
- zur Behandlung des aktiven benignen Ulcus ventriculi
- zur Behandlung der symptomatischen erosiven oder ulzerativen gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
- für die Langzeit-Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD-Erhaltungstherapie)
- zur symptomatischen Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GERD)
- zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms
- in Kombination mit geeigneten Antibiotikaregimen zur Eradikation von Helicobacter pylori bei Patienten mit peptischen Ulcera, siehe Abschnitt 4.2

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/Ältere:

Aktives Ulcus duodeni und aktives benignes Ulcus ventriculi: Die empfohlene orale Dosis bei aktivem Ulcus duodeni sowie aktivem benignem Ulcus ventriculi beträgt 20 mg einmal täglich morgens.
Bei den meisten Patienten heilt das aktive Ulcus duodeni innerhalb von vier Wochen ab. Bei einigen Patienten kann jedoch bis zur Abheilung eine Therapie über weitere vier Wochen erforderlich sein. Bei den meisten Patienten heilt das aktive benigne Ulcus ventriculi innerhalb von sechs Wochen ab. Bei einigen Patienten kann jedoch bis zur Abheilung eine Therapie über weitere sechs Wochen erforderlich sein, bis es zur Abheilung kommt.

Erosive oder ulzerative gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD): Bei dieser Erkrankung wird eine orale Dosis von 20 mg einmal täglich über vier bis acht Wochen empfohlen.

Langzeit-Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD-Erhaltungstherapie): Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann für die Langzeit-Behandlung eine Erhaltungsdosis von Rabeprazol Hexal 20 mg oder 10 mg einmal täglich gegeben werden.

Symptomatische Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GERD): 10 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Wenn die Symptome innerhalb von vier Wochen nicht unter Kontrolle sind, sollte der Patient weitergehend untersucht werden. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die nachfolgende Kontrolle der Symptome mit einem Bedarfsregime, bestehend aus 10 mg einmal täglich nach Bedarf, erreicht werden.

Zollinger-Ellison-Syndrom: Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene beträgt 60 mg einmal täglich. Die Dosis kann entsprechend den individuellen Erfordernissen des Patienten auf bis zu 120 mg/Tag gesteigert werden. Es können tägliche Einzeldosen von bis zu 100 mg/Tag verabreicht werden. Eine Dosis von 120 mg täglich sollte auf 60 mg zweimal täglich aufgeteilt werden. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie sie klinisch angezeigt ist.

Eradikation von H. pylori: Patienten mit H.-pylori-Infektion sollten eine Eradikationstherapie erhalten. Hierfür wird die folgende Kombination empfohlen, die über sieben Tage anzuwenden ist:
Rabeprazol Hexal 20 mg zweimal täglich + Clarithromycin 500 mg zweimal täglich und Amoxicillin 1 g zweimal täglich.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Zur Anwendung von Rabeprazol Hexal bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Kinder und Jugendliche:
Rabeprazol Hexal wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, da mit der Anwendung in dieser Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

Art der Anwendung
Bei Anwendungsgebieten, die eine einmal tägliche Gabe erfordern, sollten die Rabeprazol Hexal-Tabletten

morgens vor dem Frühstück eingenommen werden; wenngleich weder die Tageszeit noch die Nahrungsaufnahme eine Wirkung auf die Aktivität von Rabeprazol-Natrium gezeigt haben, dürfte dieses Regimen die Compliance erleichtern.
Die Patienten sind anzuweisen, Rabeprazol Hexal-Tabletten nicht zu zerkauen oder zu zerbrechen, sondern als Ganzes zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Rabeprazol Hexal ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Rabeprazol Hexal ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein symptomatisches Ansprechen auf die Therapie mit Rabeprazol-Natrium schließt das Vorliegen einer malignen Erkrankung des Magens oder des Ösophagus nicht aus. Daher muss eine mögliche Bösartigkeit vor Beginn der Behandlung mit Rabeprazol Hexal ausgeschlossen werden.
Patienten unter Langzeittherapie (insbesondere bei Behandlung über mehr als ein Jahr) sollten regelmäßigen überwacht werden.
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 Risikofakturen verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.
Das Risiko von Kreuzallergie mit anderen Protonenpumpenhemmern oder substituierten Benzimidazolen kann nicht ausgeschlossen werden.
Die Patienten sind anzuweisen, Rabeprazol Hexal-Tabletten nicht zu zerkauen oder zu zerbrechen, sondern als Ganzes zu schlucken.
Seit Markteinführung gibt es Berichte über Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie und Neutropenie). In den meisten Fällen, in denen kein anderer Zusammenhang festgestellt werden konnte, waren diese Ereignisse unkompliziert und klangen nach dem Absetzen von Rabeprazol ab.
Anomalien der Leberenzymwerte wurden sowohl in klinischen Studien als auch seit der Markteinführung beobachtet. In den meisten Fällen, in denen kein anderer Zusammenhang festgestellt werden konnte, waren diese Ereignisse unkompliziert und klangen nach dem Absetzen von Rabeprazol ab. In einer Studie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ergaben sich im Vergleich zur alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe keine Hinweise auf relevante arzneimittelbedingte Sicherheitsprobleme. Da jedoch keine klinischen Daten zur Anwendung von Rabeprazol Hexal bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird dem verordnenden Arzt bei Behandlungsbeginn mit Rabeprazol Hexal bei solchen Patienten Aufmerksamkeit empfohlen.
Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Rabeprazol Hexal wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Eine Verminderung der Magensäure durch jegliche Ursachen, einschließlich Protonenpumpenhemmer wie Rabeprazol, erhöht die Anzahl der Bakterien, die üblicherweise im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind. Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmer, einschließlich Rabeprazol Hexal, kann zu einem erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen durch beispielsweise Salmonellen, Campylobacter oder Clostridium difficile führen.

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 Hexal abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Rabeprazol Hexal wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, da mit der Anwendung in die-

ser Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rabeprazol-Natrium bewirkt eine starke und lange anhaltende Hemmung der Magensäuresekretion. Es kann daher zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, deren Resorption pH-abhängig ist. Die gleichzeitige Gabe von Rabeprazol-Natrium und Ketoconazol oder Itraconazol kann zu einer deutlichen Abnahme der Plasmaspiegel der Antimykotika führen. Daher kann bei einzelnen Patienten eine entsprechende Überwachung erforderlich sein, um die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu ermitteln, wenn Ketoconazol oder Itraconazol gemeinsam mit Rabeprazol Hexal eingenommen wird.

In klinischen Studien wurden Antazida gemeinsam mit Rabeprazol verabreicht; und in einer spezifischen Untersuchung auf Arzneimittelwechselwirkungen wurden keine Wechselwirkungen mit flüssigen Antazida 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 mit klinischen Studien untersucht wurde, so sind ähnliche Ergebnisse auch für andere Protonenpumpenhemmer zu erwarten. Daher sollten Protonenpumpenhemmer, Rabeprazol eingeschlossen, nicht mit Atazanavir zusammen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Methotrexat wurde bei einigen Patienten über eine Erhöhung des Spiegels von Methotrexat berichtet. Bei der Verabreichung von hochdosiertem Methotrexat sollte ein vorübergehendes Absetzen von Rabeprazol in Betracht gezogen werden.

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 Schädigung des Feten durch Rabeprazol-Natrium, wenngleich die Substanz bei den Ratten schwach placentagängig ist. Rabeprazol Hexal ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Rabeprazol-Natrium beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es wurden keine Studien bei stillenden Müttern durchgeführt. Rabeprazol-Natrium wird jedoch bei Ratten in die Muttermilch ausgeschieden. Daher darf Rabeprazol Hexal nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und des Nebenwirkungsprofils ist es unwahrscheinlich, dass Rabeprazol Hexal die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Sollte die Aufmerksamkeit jedoch durch Somnolenz beeinträchtigt sein, sollte auf das Führen eines Fahrzeugs und das Bedienen komplizierter Maschinen verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die in kontrollierten klinischen Studien mit Rabeprazol am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Asthenie, Flatulenz, Hautausschlag und Mundtrockenheit. Die meisten in klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelstark und vorübergehend.

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

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infekte

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Hypersensitivität[1,2]

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Anorexie

Nicht bekannt: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Nervosität

Selten: Depression

Nicht bekannt: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Somnolenz

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Periphere Ödeme
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten, Pharyngitis, Rhinitis
Gelegentlich: Bronchitis, Sinusitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich: Dyspepsie, Mundtrockenheit, Aufstoßen
Selten: Gastritis, Stomatitis, Geschmacksstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Hepatitis, Gelbsucht, hepatische Enzephalopathie[3]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag, Erythem[2]
Selten: Pruritus, Schwitzen, Hautbläschen[2]
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt: Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Unspezifische Schmerzen, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Myalgie, Beinkrämpfe, Arthralgie, Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Harnwegsinfekt
Selten: Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie, grippeähnliche Symptome
Gelegentlich: Brustschmerzen, Schüttelfrost, Pyrexie
Untersuchungen
Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte[3]
Selten: Gewichtszunahme

1 Umfasst Gesichtsschwellung, Hypotonie und Dyspnoe.
2 Erytheme, Hautbläschen und Überempfindlichkeitsreaktionen bildeten sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung zurück.
3 Selten wurde bei Patienten mit zugrundeliegender Zirrhose eine hepatische Enzephalopathie berichtet. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte der verordnende Arzt die Behandlung mit Rabeprazol Hexal vorsichtig einleiten (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 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 bisher eingenommene Dosierung lag bei bis zu 60 mg zweimal täglich oder 160 mg einmal täglich. Unerwünschte Wirkungen sind im Allgemeinen geringgradig, entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil und klingen ohne weitere medizinische Intervention wieder ab. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Rabeprazol-Natrium wird stark an Proteine gebunden und ist daher nicht dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung sollten eine symptomatische Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02B C04
Wirkmechanismus: Rabeprazol-Natrium gehört zur Substanzklasse der antisekretorisch wirkenden substituierten Benzimidazole, die weder anticholinerg noch wie ein H_2-Histamin-Antagonist 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. Tierstudien haben ergeben, dass Rabeprazol-Natrium kurze Zeit nach der Verabreichung nicht mehr im Plasma und der Magenschleimhaut vorliegt. Als schwache Base wird Rabeprazol nach allen Dosen rasch resorbiert und reichert sich im sauren Milieu der Parietalzellen an. Rabeprazol wird durch Protonierung in die aktive Sulfenamidform umgewandelt und reagiert dann mit den verfügbaren Cysteinen der Protonenpumpe.

Antisekretorische Aktivität: Nach oraler Anwendung von 20 mg Rabeprazol-Natrium setzt die antisekretorische Aktivität innerhalb einer Stunde ein, die maximale Wirkung wird innerhalb von zwei bis vier Stunden erreicht. Die Hemmung der basalen und nahrungsstimulierten Säuresekretion beläuft sich 23 Stunden nach der ersten Dosis von Rabeprazol-Natrium auf 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 Arzneimittels normalisiert sich die sekretorische Aktivität innerhalb von zwei bis drei Tagen.

Wirkungen auf die Serumkonzentrationen von Gastrin: In klinischen Studien wurden Patienten über einen Zeitraum von bis zu 43 Monaten mit 10 oder 20 mg Rabeprazol-Natrium einmal täglich behandelt. Der Gastrinspiegel im Serum stieg als Ausdruck der Hemmwirkung auf die Säuresekretion in den ersten zwei bis acht Wochen an und blieb im weiteren Behandlungsverlauf stabil. Nach Absetzen der Therapie kehrte der Gastrinspiegel auf den Wert vor Behandlungsbeginn zurück, üblicherweise innerhalb von ein bis zwei Wochen.

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, von intestinaler Metaplasie oder der Verteilung von H.-pylori-Infektionen. Bei über 250 Patienten, die während einer durchgehenden Behandlung über 36 Monate überwacht wurden, wurden keine signifikanten Veränderungen der Ausgangsbefunde beobachtet.

Andere Wirkungen: Bisher wurden keine systemischen Wirkungen von Rabeprazol-Natrium auf das ZNS, das kardiovaskuläre oder das respiratorische System beobachtet. Die Anwendung von Rabeprazol-Natrium in oralen Dosen von 20 mg über zwei Wochen besaß keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, den Kohlenhydratstoffwechsel oder die Plasmakonzentrationen von Parathormon, Cortisol, Östrogen, Testosteron, Prolactin, Cholecystokinin, Sekretin, Glucagon, follikelstimulierendem Hormon (FSH), Luteinisierungshormon (LH), Renin, Aldosteron oder Somatotropin.

Studien an gesunden Probanden ergaben keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen Rabeprazol-Natrium und Amoxicillin. Rabeprazol beeinflusst bei gleichzeitiger Gabe mit Amoxicillin oder Clarithromycin zur Eradikation von H. pylori bei Infektion des oberen Gastrointestinaltrakts die Plasmakonzentration von Amoxicillin oder Clarithromycin nicht nachteilig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Rabeprazol Hexal ist eine Tablettenformulierung von Rabeprazol-Natrium mit einem magensaftresistenten Überzug. Diese Art der Darreichungsform ist notwendig, da Rabeprazol säurelabil ist. Die Resorption von Rabeprazol beginnt daher erst, nachdem die Tablette den Magen verlassen hat. Die Resorption erfolgt rasch, die maximale Plasmakonzentration von Rabeprazol wird ca. 3,5 Stunden nach Einnahme einer Dosis von 20 mg erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von Rabeprazol (C_{max}) und die AUC sind in einem Dosisbereich von 10 – 40 mg linear. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oral verabreichten Dosis von 20 mg beträgt (im Vergleich zur intravenösen Gabe) etwa 52%; dies ist vor allem auf eine präsystemische Metabolisierung zurückzuführen. Bei wiederholter Gabe steigt die Bioverfügbarkeit offenbar nicht an. Bei gesunden Probanden beträgt die Plasmahalbwertszeit ungefähr eine Stunde (Bereich: 0,7 bis 1,5 h), die geschätzte Gesamtclearance aus dem Körper beträgt 283±98 ml/min. Es wurde keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit Nahrung beobachtet. Die Resorption von Rabeprazol-Natrium wird weder durch Nahrung noch durch die Tageszeit der Einnahme beeinflusst.

Verteilung: Rabeprazol wird zu etwa 97% an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination: Rabeprazol-Natrium wird, wie andere Vertreter der Klasse der Protonenpumpenhemmer (PPI), über das hepatische Cytochrom-P450-(CYP450-)System metabolisiert. In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Rabeprazol-Natrium durch CYP450-Isoenzyme (CYP2C19 und CYP3A4) metabolisiert wird. In diesen Studien verursachte Rabeprazol in den beim Menschen zu erwartenden Plasmakonzentrationen weder eine Induktion noch eine Hemmung von CYP3A4; und obwohl von In-vitro-Studien nicht immer einen Rückschluss auf die Abläufe in vivo zulassen, deuten diese Befunde darauf hin, dass zwischen Rabeprazol und Cyclosporin keine Wechselwirkungen zu erwarten sind. Beim Menschen sind der Thioether (M1) und die Carbonsäure (M6) die wichtigsten Metaboliten im Plasma; das Sulfon (M2), der Desmethyl-Thioether (M4) und das Mercaptursäure-Konjugat (M5) sind Metaboliten, die in geringerer Konzentration auftreten. Ausschließlich der Desmethyl-Metabolit (M3) besitzt eine schwache antisekretorische Wirkung, er liegt im Plasma aber nicht vor.

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 20 mg ^{14}C-markiertem Rabeprazol-Natrium wurde keine unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden. Rund 90% der Dosis wurden im Urin ausgeschieden, vorwiegend in

Form von zwei Metaboliten, einem Mercaptursäure-Konjugat (M5) und einer Carbonsäure (M6) sowie in Form von zwei unbekannten Metaboliten. Die restliche Dosis wurde in den Fäzes wiedergefunden.
Geschlecht: Nach einer Einzeldosis von 20 mg Rabeprazol gibt es hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter keine bedeutenden geschlechtsspezifischen Unterschiede.
Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit stabilem terminalem Nierenversagen, das eine chronische Hämodialyse erfordert (Kreatinin-Clearance ≤5 ml/min/1,73 m^2), war die Verfügbarkeit von Rabeprazol sehr ähnlich wie bei gesunden Probanden. Die AUC und C_{max} lagen bei diesen Patienten um etwa 35% niedriger als bei gesunden Probanden. Die mittlere Halbwertszeit von Rabeprazol betrug 0,82 Stunden bei gesunden Probanden, 0,95 Stunden bei Patienten während der Hämodialyse und 3,6 Stunden nach der Dialyse. Die Clearance des Arzneimittels bei Patienten mit Nierenerkrankungen, die eine chronische Hämodialyse erfordern, betrug etwa das Zweifache der Clearance bei gesunden Probanden.
Eingeschränkte Leberfunktion: Nach Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Rabeprazol bei Patienten mit chronischer leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung verdoppelte sich die AUC im Vergleich zu der bei gesunden Probanden, die Halbwertszeit von Rabeprazol stieg um den Faktor 2 bis 3. Nach Gabe von 20 mg täglich über 7 Tage erhöhte sich die AUC dagegen nur um das 1,5-Fache und die C_{max} um das 1,2-Fache. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung betrug die Halbwertszeit von Rabeprazol 12,3 Stunden, im Vergleich zu 2,1 Stunden bei gesunden Freiwilligen. Das pharmakodynamische Ansprechen (Kontrolle des gastrischen pH-Wertes) war in beiden Gruppen klinisch vergleichbar.
Ältere Patienten: Die Elimination von Rabeprazol war bei älteren Patienten etwas vermindert. Nach täglicher Einnahme von 20 mg Rabeprazol-Natrium über 7 Tage belief sich die AUC annähernd auf das Doppelte, die C_{max} war 60% und die $t_{1/2}$ etwa 30% höher als bei jungen gesunden Probanden. Es deutete jedoch nichts auf eine Kumulation von Rabeprazol hin.
CYP2C19-Polymorphismus: Nach einer täglichen Dosis von 20 mg Rabeprazol über 7 Tage wiesen langsame CYP2C19-Metabolisierer eine AUC und eine $t_{1/2}$ auf, die etwa um den Faktor 1,9 bzw. 1,6 höher lagen als bei schnellen Metabolisierern. Die C_{max} dagegen war nur um 40% angestiegen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Nichtklinische Wirkungen wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Humanexposition lagen, sodass Bedenken hinsichtlich der Unbedenklichkeit beim Menschen auf Grundlage von Tierversuchsdaten vernachlässigbar sind.
Studien zur Mutagenität ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Tests an Maus-Lymphom-Zelllinien waren positiv, In-vivo-Mikronucleustests sowie In-vivo- und In-vitro-DNA-Repair-Tests fielen jedoch negativ aus. Studien zur Kanzerogenität ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern:
Calciumhydroxid
Mannitol
Hydroxypropylcellulose
Natriumstearylfumarat
Überzug 1
Hypromellose
Talkum
Magensaftresistenter Überzug 2 (10 mg)
Hypromellosephthalat
Sebacinsäuredibutylester
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)
Titandioxid (E171)
Magensaftresistenter Überzug 2 (20 mg)
Hypromellosephthalat
Sebacinsäuredibutylester
Eisenoxid gelb (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al-Blisterpackung mit Trocknungsmittel: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 und 98 magensaftresistente 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

Hexal Pharma GmbH,
1020 Wien,
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–29645

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. September 2010 / 26. August 2013

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.