

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg magensaftresistente Tabletten*

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg magensaftresistente Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg*

Jede magensaftresistente Tablette enthält 10 mg Rabeprazol-Natrium.

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg*

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Rabeprazol-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg*

Jede magensaftresistente Tablette enthält 0,34 mg Lactose.

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg*

Jede magensaftresistente Tablette enthält 0,68 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg*

Rosafarbene, runde, überzogene Tablette, einseitig in schwarzer Tinte mit „N“ und „10“ bedruckt.

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg*

Gelbe, runde, überzogene Tablette, auf der einen Seite in schwarzer Tinte mit „93“ „64“ bedruckt, nicht bedruckt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup>* ist indiziert zur Behandlung

- des akuten Ulcus duodeni
- des akuten benignen Ulcus ventriculi
- der symptomatischen erosiven oder ulzerativen gastroösophagealen Refluxkrankheit (GORD)
- Langzeitbehandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GORD Erhaltungstherapie)
- zur symptomatischen Behandlung der mittelschweren bis sehr schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit (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*

Die empfohlene orale Dosis bei akutem Ulcus duodeni und akutem benignen Ulcus ventriculi ist 20 mg einmal täglich am Morgen.

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

Ein akutes Ulcus duodeni heilt in den meisten Fällen innerhalb von vier Wochen ab. Bei einigen Patienten kann jedoch bis zur Abheilung eine Fortsetzung der Therapie über weitere vier Wochen erforderlich sein.

Ein akutes benignes Ulcus ventriculi heilt zumeist innerhalb von sechs Wochen ab. Bei einigen Patienten kann jedoch ebenfalls bis zur Abheilung eine Fortsetzung der Therapie über weitere sechs Wochen erforderlich sein.

#### *Erosive oder ulzerative gastroösophageale Refluxkrankheit (GORD)*

Die empfohlene orale Dosis für diese Erkrankung ist einmal täglich 20 mg über vier bis acht Wochen.

#### *Langzeitbehandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GORD Erhaltungstherapie)*

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

#### *Symptomatische Behandlung der mittelschweren bis sehr schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GORD)*

10 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Sollte nach vier Wochen keine Symptomkontrolle erreicht werden, sind weitergehende Untersuchungen durchzuführen. Nach Erreichen der Beschwerdefreiheit kann die weitere Symptomkontrolle durch eine Behandlung nach Bedarf erfolgen, wobei eine Dosis von 10 mg einmal täglich immer dann eingenommen wird, wenn es notwendig ist.

#### *Zollinger-Ellison-Syndrom*

Die empfohlene Initialdosis für Erwachsene beträgt 60 mg einmal täglich. Basierend auf den individuellen Bedürfnissen des Patienten kann die Dosis auf 120 mg/Tag angehoben werden. Es können Einzeldosen von max. 100 mg/Tag gegeben werden. Bei einer Dosierung von 120 mg kann eine Aufteilung auf 60 mg zweimal täglich erforderlich sein. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, solange eine klinische Indikation besteht.

#### Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

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

Zur Anwendung von Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion siehe Abschnitt 4.4.

#### Kinder und Jugendliche

Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, da für diese Behandlungsgruppe keine Anwendungserfahrungen vorliegen.

#### **Art der Anwendung**

Bei Indikationen, die eine einmal tägliche Behandlung erfordern, ist Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> am Morgen vor dem Essen einzunehmen; zwar haben offensichtlich weder die Tageszeit der Einnahme noch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme Auswirkungen auf die Wirksamkeit, jedoch wird durch dieses Behandlungsschema die Therapiecompliance gefördert.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Tabletten weder zerkaut noch zerdrückt werden dürfen, sondern im Ganzen zu schlucken sind.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. 1 genannten sonstigen Bestandteile.

Rabeprazol-ratiopharm ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auch wenn es unter der Therapie mit Rabeprazol-Natrium zu einem symptomatischen Ansprechen kommt, kann eine maligne Erkrankung des Magens oder Ösophagus vorliegen. Vor Therapiebeginn mit Rabeprazol-Natrium sollte deshalb die Möglichkeit einer malignen Erkrankung ausgeschlossen werden.

Während einer Langzeittherapie (insbesondere wenn die Behandlungsperiode ein Jahr überschreitet) sollte der Patient regelmäßigen Kontrollen unterzogen werden.

Ein Risiko für Kreuzallergien gegen andere Protonenpumpenhemmer (PPIs) oder substituierte Benzimidazole kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Tabletten weder zerkaut noch zerdrückt werden dürfen, sondern im Ganzen zu schlucken sind.

#### Kinder und Jugendliche

Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, da für diese Behandlungsgruppe keine Anwendungserfahrungen vorliegen.

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

Für die 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.

Veränderungen der Leberenzyme wurden in klinischen Prüfungen beobachtet und auch nach Markteinführung gemeldet. 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 an Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wurden im Vergleich mit alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppen keine Hinweise auf relevante medikamentös bedingte Sicherheitsprobleme gefunden. Nachdem jedoch keine klinischen Daten über die Verwendung von Rabeprazol-Natrium zur Behandlung von Patienten mit hochgradigen Leberfunktionsstörungen vorliegen, sollte der verordnende Arzt zu Beginn der Behandlung mit Rabeprazol-Natrium bei dieser Patientengruppe erhöhte Aufmerksamkeit walten lassen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Atazanavir und Rabeprazol-Natrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

## Frakturen

PPIs, 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 PPIs 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.

## Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs wie Rabeprazol-Natrium behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, 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.

## Gleichzeitige Verabreichung von Rabeprazol mit Methotrexat

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

## Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)

PPIs 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<sup>®</sup>* abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem PPI kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer PPIs erhöhen.

## 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.

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

## Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit *Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup>* 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 Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des PPIs zu wiederholen.

## Sonstige Bestandteile

### *Lactose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaftresistenter 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. Es können Wechselwirkungen mit Substanzen auftreten, deren Resorption pH-abhängig ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Rabeprazol-Natrium mit Ketoconazol oder Itraconazol kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmaspiegel von Antimykotika führen. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Rabeprazol-Natrium und Ketoconazol oder Itraconazol im Einzelfall zu prüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

In klinischen Studien wurden Antazida zusammen mit Rabeprazol-Natrium verabreicht, und in einer speziellen Arzneimittel-Interaktionsstudie 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) führte bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Verminderung der Atazanavir-Exposition. Die Resorption von Atazanavir ist pH-abhängig. Für andere PPIs sind ähnliche Ergebnisse zu erwarten, obwohl hierfür keine Untersuchungen vorliegen. Daher sollten PPIs einschließlich Rabeprazol nicht zusammen mit Atazanavir gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **Methotrexat**

Fallberichten, veröffentlichten pharmakokinetischen Studien und retrospektiver Analysen zufolge, könnte die gemeinsame Gabe von PPIs 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 PPIs durchgeführt.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine Daten über die Sicherheit von Rabeprazol in der Schwangerschaft vor. Reproduktionsstudien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, ergaben keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen oder foetale Schädigungen durch Rabeprazol-Natrium, obwohl bei der Ratte ein geringer fetoplacentaler Übergang stattfindet. *Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup>* ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rabeprazol-Natrium in die Muttermilch ausgeschieden wird. Studien mit stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Rabeprazol-Natrium wird jedoch bei der Ratte in die Milch ausgeschieden. Daher darf *Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup>* 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 Nebenwirkungsprofils ist nicht anzunehmen, dass Rabeprazol-Natrium die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Falls es aber aufgrund von Schläfrigkeit zu einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kommt, ist vom Lenken eines Fahrzeugs und vom Bedienen komplizierter Maschinen abzuraten.

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelreaktionen in kontrollierten klinischen Studien mit Rabeprazol waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Asthenie, Flatulenz, Hautausschlag und Mundtrockenheit. Die meisten in klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer und von vorübergehender Natur.

### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet.

Die Häufigkeit wird definiert als häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Infektionen				
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie Leukozytose		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hypersensitivität <sup>1,2</sup>		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Anorexie		Hyponatriämie Hypomagnesiämie <sup>4</sup>
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Nervosität	Depressionen		Verwirrtheit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen Schwindelanfälle	Somnolenz			
<i>Augenerkrankungen</i>			Sehstörungen		
<i>Gefäßkrankungen</i>					Peripheres Ödem
<i>Erkrankungen des Respirationstraktes, des Brustraumes und des Mediastinums</i>	Husten Pharyngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhoe Erbrechen Übelkeit Bauchschmerzen Obstipation Flatulenz Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Dyspepsie Mundtrockenheit Aufstoßen	Gastritis Stomatitis Störungen des Geschmacks-empfindens		Mikroskopische Kolitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Hepatitis Ikterus Hepatische Enzephalopathie <sup>3</sup>		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hautausschlag Erythem <sup>2</sup>	Pruritus Schweißausbrüche Bullöse Reaktionen <sup>2</sup>	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)	Subakuter kutaner Lupus erythematoses <sup>4</sup>

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen erkrankungen	Unspezifische Schmerzen Rückenschmerzen	Myalgie Wadenkrämpfe Arthralgie Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule <sup>4</sup>			
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 <sup>3</sup>	Gewichtszunahme		

<sup>1</sup> Einschließlich Schwellungen im Gesichtsbereich, Hypotonie und Dyspnoe

<sup>2</sup> Erythem, bullöse Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen bildeten sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung zurück.

<sup>3</sup> Selten wurde bei Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose über eine hepatische Enzephalopathie berichtet. Bei der Behandlung von Patienten mit hochgradigen Leberfunktionsstörungen wird dem verordnenden Arzt empfohlen, bei Behandlungsbeginn mit Rabeprazol-Natrium erhöhte Aufmerksamkeit walten zu lassen (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>4</sup> Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

## 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit vorsätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sind begrenzt. Die maximale bekannte Exposition lag nicht über 60 mg zweimal täglich oder 160 mg einmal täglich. Die Auswirkungen sind im Allgemeinen geringgradig, spiegeln das bekannte Nebenwirkungsprofil wieder und klingen ohne zusätzliche medizinische Maßnahmen wieder ab. Es gibt kein spezielles Gegenmittel. Rabeprazol-Natrium ist weitgehend proteingebunden und daher nicht dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung sollten symptomatische und generelle Unterstützungsmaßnahmen angewendet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Alimentäres System und Stoffwechsel – Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit – PPI

ATC-Code: A02BC04

#### Wirkmechanismus

Rabeprazol-Natrium gehört zu der Substanzklasse der antisekretorisch wirkenden substituierten Benzimidazole, die weder anticholinerg noch wie ein H<sub>2</sub>-Histaminantagonist wirken, sondern durch spezifische Blockade des Enzyms H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Säure- oder Protonenpumpe) die Magensäuresekretion unterdrücken. Die Wirkung ist dosisabhängig und führt unabhängig vom Stimulus zur Hemmung der basalen und der stimulierten Säuresekretion. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Rabeprazol-Natrium schon kurze Zeit nach der Verabreichung nicht

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

mehr im Plasma und auf der Magenschleimhaut vorliegt. Als schwache Base wird Rabeprazol in 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 mit den verfügbaren Cysteinen an der Protonenpumpe.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Antisekretorische Aktivität*

Nach oraler Gabe von 20 mg Rabeprazol-Natrium setzt die antisekretorische Wirkung innerhalb einer Stunde ein, die maximale Wirkung wird innerhalb von zwei bis vier Stunden erzielt. Die Hemmung der basalen bzw. der durch Nahrung stimulierten Säuresekretion beträgt 23 Stunden nach der ersten Gabe von Rabeprazol-Natrium 69 % bzw. 82 % und hält bis zu 48 Stunden an. Die Hemmwirkung von Rabeprazol-Natrium auf die Säuresekretion nimmt bei wiederholter einmal täglicher Gabe leicht zu und erreicht nach drei Tagen einen Steady state. Nach Absetzen des Arzneimittels normalisiert sich die sekretorische Aktivität innerhalb von zwei bis drei Tagen.

Verringerte Magenazidität, die durch unterschiedliche Faktoren, einschließlich PPIs wie Rabeprazol, ausgelöst werden kann, erhöht die Zahl der natürlich vorkommenden Bakterien im Gastrointestinaltrakt. Die Behandlung mit PPIs 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 bis zu 43 Monate lang einmal täglich mit 10 oder 20 mg Rabeprazol-Natrium behandelt. Die Serumkonzentration von Gastrin stieg in den ersten zwei bis acht Wochen an und reflektierte damit die Hemmwirkung auf die Säuresekretion. Bei Fortsetzung der Behandlung blieb die Konzentration stabil. Nach Absetzen der Therapie kehrte die Gastrinkonzentration auf den Wert vor Behandlungsbeginn zurück (zumeist innerhalb von ein bis zwei Wochen).

In Biopsieproben 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 Häufigkeitsmusters von Infektionen mit *H. pylori*. Bei über 250 Patienten, die während einer 36-monatigen kontinuierlichen Behandlung überwacht wurden, konnten keine signifikanten Veränderungen der Eingangsbefunde festgestellt werden.

### *Andere Wirkungen*

Bisher wurden keine systemischen Wirkungen von Rabeprazol-Natrium auf das ZNS, das kardiovaskuläre oder das respiratorische System beobachtet. Eine zweiwöchige orale Gabe von 20 mg Rabeprazol-Natrium hatte keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, den Kohlehydratstoffwechsel oder die zirkulierenden Konzentrationen von Parathormon, Cortisol, Östrogen, Testosteron, Prolactin, Cholecystokinin, Sekretin, Glucagon, follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Renin, Aldosteron oder Somatotropin.

Studien an gesunden Probanden haben keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen von Rabeprazol-Natrium mit Amoxicillin gezeigt.

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 PPIs 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.

## 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-ratiopharm<sup>®</sup>* ist eine Tablettenformulierung von Rabeprazol-Natrium mit magensaftresistentem Überzug. Diese Formulierung ist notwendig, da Rabeprazol säurelabil ist.

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

Die Resorption von Rabeprazol beginnt daher erst dann, wenn die Tablette den Magen verlassen hat. Die Resorption von Rabeprazol erfolgt rasch, maximale Plasmakonzentrationen werden ca. 3,5 Stunden nach Einnahme einer Dosis von 20 mg erreicht. Für die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) von Rabeprazol und die AUC besteht im Bereich von 10 mg bis 40 mg eine Dosislinearität. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Gabe 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 bis 1,5 Stunden), die Gesamtklearance aus dem Körper beträgt geschätzte  $283 \pm 98$  ml/min. Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln. Die Resorption von Rabeprazol-Natrium wird weder durch Nahrung noch durch die Tageszeit der Einnahme beeinflusst.

## Verteilung

Rabeprazol bindet sich zu ca. 97 % an humane Plasmaproteine.

## Biotransformation

Rabeprazol-Natrium wird wie andere PPIs durch das Cytochrom-P450-System (CYP450) in der Leber metabolisiert. In-vitro-Studien an 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-Studien nicht in jedem Fall Rückschlüsse auf den In-vivo-Status zulassen, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass keine Wechselwirkungen zwischen Rabeprazol und Ciclosporin zu erwarten sind. Beim Menschen sind Thioether (M1) und Carbonsäure (M6) die beiden wichtigsten Metaboliten im Plasma; Sulfon (M2), Desmethyl-Thioether (M4) und Mercaptursäurekonjugat (M5) sind unbedeutendere Metaboliten, die in niedrigeren Konzentrationen auftreten. Lediglich der Desmethyl-Metabolit (M3) ist schwach antisekretorisch wirksam, kommt jedoch im Plasma nicht vor.

## Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 20 mg <sup>14</sup>C-markiertem Rabeprazol-Natrium wurde im Urin keine unveränderte Substanz ausgeschieden. Die Ausscheidung der Dosis erfolgte zu ca. 90 % im Urin, vorwiegend in Form von zwei Metaboliten – einem Mercaptursäurekonjugat (M5) und einer Karbonsäure (M6) – sowie in Form von zwei unbekanntenen Metaboliten. Der Rest der Dosis wurde in den Fäzes wiedergefunden.

## Geschlecht

Nach einer einmaligen Gabe von 20 mg Rabeprazol sind – korrigiert nach Körpergröße und -gewicht – keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter feststellbar.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit terminaler, chronisch dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 nach der Dialyse 3,6 Stunden. Die Clearance von Rabeprazol war bei Patienten mit chronisch dialysepflichtigen Nierenkrankheiten etwa doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger chronischer Leberfunktionsstörung war nach einer Einzelgabe von 20 mg Rabeprazol die AUC doppelt so groß und die Halbwertszeit zwei- bis dreimal so lang wie bei gesunden Probanden. Nach siebentägiger Gabe einer Tagesdosis von 20 mg stieg die AUC jedoch nur auf das 1,5-fache und die  $C_{\max}$  nur auf das 1,2-fache an. Die Halbwertszeit von Rabeprazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen betrug 12,3 Stunden im Vergleich zu 2,1 Stunden bei gesunden Probanden. Das pharmakodynamische Ansprechen (Magen-pH-Kontrolle) war in den beiden Gruppen klinisch vergleichbar.

## Ältere Patienten

Die Elimination von Rabeprazol war bei älteren Patienten leicht vermindert. Nach siebentägiger Gabe einer Tagesdosis von 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 % erhöht. Es fand sich aber kein Hinweis auf eine Akkumulation von Rabeprazol.

## CYP2C19-Polymorphismus

Nach siebentägiger Gabe einer Tagesdosis von 20 mg Rabeprazol war die AUC bei verminderter CYP2C19-Aktivität („Slow Metabolizer“) ungefähr 1,9-mal höher und die Halbwertszeit 1,6-mal höher als die entsprechenden Parameter bei „Extensive Metabolizern“, während die  $C_{\max}$  nur um 40 % anstieg.

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen Exposition des Menschen lagen, sodass aufgrund der tierexperimentellen Daten Bedenken in Bezug auf die Sicherheit für Menschen vernachlässigbar sind.

Studien zur Mutagenität erbrachten keine eindeutigen Ergebnisse. Tests an Maus-Lymphom-Zelllinien waren positiv, dagegen waren der In-vivo Mikronukleustest sowie In-vivo und In-vitro DNS Reparaturtests negativ. Kanzerogenitätsstudien zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mannitol (Ph. Eur.)

Hyprolose (5,0 – 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)

Schweres Magnesiumoxid

Hyprolose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Überzug

*Rabeprazol-ratiopharm 10 mg*

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Stearinsäure [pflanzlich]

Titandioxid (E 171)

Hypromellosephthalat

Triethylcitrat

Lactose-Monohydrat

Macrogol 4000

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen (III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

*Rabeprazol-ratiopharm 20 mg*

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Stearinsäure [pflanzlich]

Titandioxid (E 171)

Hypromellosephthalat

Triethylcitrat

Lactose-Monohydrat

Macrogol 4000

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen (III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

#### Drucktinte

Schellack

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

Ammoniak

Propylenglykol

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

# Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> magensaftresistente Tabletten ratiopharm

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

## 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

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg*

Aluminium/Aluminium Blisterpackung (PVC/ Aluminium/Polyamid/Aluminium) mit 7, 14, 28, 56 und 98 magensaftresistenten Tabletten.

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg*

Aluminium/Aluminium Blisterpackung (PVC/ Aluminium/Polyamid/Aluminium) in Faltschachteln mit 7, 14, 28, 56 und 98 magensaftresistenten Tabletten.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg*

83684.00.00

*Rabeprazol-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg*

83685.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig