

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Rabeprazol Heumann 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Rabeprazol Heumann 10 mg magensaftresistente Tabletten

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

Rabeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Rabeprazol Heumann 10 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol Heumann 10 mg magensaftresistente Tabletten sind rosafarbene, runde, bikonvexe, überzogene Tabletten, auf beiden Seiten unbedruckt.

Rabeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Rabeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten sind gelbe, runde, bikonvexe, überzogene Tabletten, auf beiden Seiten unbedruckt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Rabeprazol Heumann ist indiziert

- zur Behandlung des akuten Ulcus duodeni
- zur Behandlung des akuten benignen Ulcus ventriculi
- zur Behandlung der symptomatischen erosiven oder ulzerativen gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
- zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit als Langzeitbehandlung (GERD maintenance)
- zur symptomatischen Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GERD)
- zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms;
- sowie in Kombination mit geeigneten Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit peptischen Ulzera. Siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene, ältere Patienten:

Akutes Ulcus duodeni und akutes benignes Ulcus ventriculi: Bei akutem Ulcus duodeni und bei akutem benignen Ulcus ventriculi beträgt die empfohlene Dosis 20 mg (einmal täglich morgens einzunehmen).

Das akute Ulcus duodeni heilt in den meisten Fällen innerhalb von vier Wochen ab. In eini-

gen 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 gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD): Empfohlen wird die Einnahme von 20 mg einmal täglich über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen.

Langzeitbehandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD maintenance): Für die Langzeitbehandlung kann je nach Ansprechen des Patienten eine Erhaltungsdosis von Rabeprazol Heumann 20 mg oder 10 mg einmal täglich angewendet werden.

Symptomatische Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische GERD): 10 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Sollte eine Kontrolle der Symptome nach 4 Wochen nicht erreicht sein, 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 einmal täglich 10 mg immer dann eingenommen, wenn sie gebraucht wird.

Zollinger-Ellison-Syndrom: Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene beträgt 60 mg einmal täglich. Die Dosis kann entsprechend den individuellen Erfordernissen auf bis zu 120 mg gesteigert werden. Eine Einzeldosis bis zu 100 mg kann verabreicht werden. Bei einer Dosierung von 120 mg täglich kann die Tagesdosis auf zwei Einzeldosen 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 Eradikationstherapie durchgeführt werden. Die folgende Kombination, verabreicht über 7 Tage, wird empfohlen:

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

Für Indikationen, bei denen eine tägliche Einzeldosis erforderlich ist, sollte Rabeprazol Heumann 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.

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

Funktionsstörungen von Nieren und Leber:

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

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

Kinder:

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen substituierte Benzimidazole oder gegen einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPI 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 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.

Frakturen

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10–40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Das Risiko einer Kreuzallergie mit substituierten Benzimidazolen lässt sich nicht ausschließen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass Rabeprazol Heumann Tabletten weder zer-

kaut noch zerdrückt werden dürfen, sondern als Ganzes geschluckt werden müssen.

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

Nach der Markteinführung von Rabeprazol-Natrium wurden Fälle von Blutzell dyskrasien (Thrombozytopenie und Neutropenie) gemeldet. In der Mehrzahl der Fälle, bei denen keine andere Ätiologie festgestellt werden konnte, waren diese Ereignisse unkompliziert und bildeten sich nach dem Absetzen zurück.

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

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

Die gleichzeitige Einnahme von Atazanavir und Rabeprazol Heumann wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern, einschließlich Rabeprazol Heumann, kann zu einem erhöhten Risiko von gastro-intestinalen Infektionen durch beispielsweise *Salmonellen*, *Campylobacter* oder *Clostridium difficile* führen (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die gleichzeitige Einnahme von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) oder von Atazanavir 400 mg mit Lansoprazol (60 mg einmal

täglich) bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verminderung der Exposition mit Atazanavir. Die Resorption von Atazanavir ist pH-abhängig. Obwohl bisher noch nicht untersucht, werden mit anderen Protonenpumpenhemmern ähnliche Ergebnisse erwartet. Daher sollten Protonenpumpenhemmer einschließlich Rabeprazol-Natrium nicht zusammen mit Atazanavir verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine Daten zur Sicherheit von Rabeprazol-Natrium 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 Heumann ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Heumann nicht während der Stillzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 Heumann 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 häufigsten in den klinischen Prüfungen mit Rabeprazol-Natrium beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Asthenie, Blähungen, Hautausschlag und Mundtrockenheit. Die meisten in klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig und vorübergehend.

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

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle auf Seite 3

4.9 Überdosierung

Die bisherigen Erfahrungen mit vorsätzlicher 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 geringgra-

dig, 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 anderen Fällen von Überdosierungen sollten symptomatische und allgemeine Unterstützungsmaßnahmen zur Anwendung kommen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02BC04

Wirkmechanismus

Rabeprazol-Natrium gehört zu der Substanzklasse der antisekretorisch wirkenden substituierten Benzimidazole, die weder anticholinerg noch wie ein H_2 -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 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.

Bei verringerter Magensäure, die verschiedensten Ursachen, einschließlich der Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Rabeprazol-Natrium, haben kann, kann sich die Zahl der normalerweise im Magen-Darmtrakt vorhandenen Bakterien erhöhen. Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko gastro-intestinaler Infektionen, die durch *Salmonella*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* hervorgerufen werden können, führen.

Wirkungen auf die Serumkonzentration von Gastrin

In klinischen Studien wurden die Patienten für einen Zeitraum von bis zu 43 Monaten mit $1 \times$ täglich 10 oder 20 mg Rabeprazol-Natrium behandelt. Die Serumkonzentration von Gastrin stieg als Ausdruck der Hemmwirkung auf die Säuresekretion in

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität ^{1,2}		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie. (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	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, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation, Blähungen	Dyspepsie, Mundtrockenheit, Aufstoßen	Gastritis, Stomatitis, Geschmacksstörungen		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis, Gelbsucht, hepatische Enzephalopathie ³		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Erytheme ²	Pruritus, Schwitzen, bullöse Reaktion ²	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	unspezifische Schmerzen, Rückenschmerzen	Myalgie, Wadenkrämpfe, Arthralgie, Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion	interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, grippaler Infekt	Brustschmerzen, Schüttelfrost, Pyrexie			
Untersuchungen		erhöhte Leberenzyme	Gewichtszunahme		

¹ einschließlich Gesichtsschwellung, Hypotonie und Dyspnoe

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

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

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-Natrium 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-Kreislauf-System 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, Prolaktin, Cholecystokin, 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 Eradikation bei *H. pylori*-Infektionen des oberen Gastrointestinaltrakts werden die

Plasmakonzentrationen von Amoxicillin und Clarithromycin durch Rabeprazol-Natrium nicht nachteilig beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rabeprazol Heumann 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 Wechselwirkung mit Nahrung. Die Resorption von Rabeprazol-Natrium wird weder durch Nahrung noch durch die Tageszeit der Einnahme beeinflusst.

Verteilung

Rabeprazol bindet zu ca. 97 % an humane Plasmaproteine.

Metabolismus und Elimination

Rabeprazol-Natrium wird, wie auch andere Protonenpumpeninhibitoren (PPI), durch das Cytochrom-P450 (CYP450)-System in der Leber metabolisiert. *In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Rabeprazol-Natrium durch Isoenzyme von CYP450 (CYP2C19 und CYP3A4) metabolisiert wird. In diesen Studien bewirkte Rabeprazol im Bereich der beim Menschen erwarteten Plasmakonzentrationen weder eine Induktion noch eine Hemmung von CYP3A4. Obwohl *In-vitro*-Untersuchungen nicht in jedem Fall Rückschlüsse auf die Abläufe *in vivo* zulassen, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass keine Wechselwirkung zwischen Rabeprazol und Cimetidin 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-Natrium 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 von Rabeprazol betrug bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz etwa das Zweifache derer bei gesunden Probanden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Gabe einer 20 mg Dosis von Rabeprazol an Patienten mit chronischen leichten bis mäßigen Leberkrankheiten erhöhte sich die AUC auf das Doppelte und die Halbwertszeit von Rabeprazol auf das Zwei- bis Dreifache verglichen mit gesunden Probanden. Dagegen betrug die Zunahme der AUC nach siebentägiger Einnahme von täglich 20 mg nur das 1,5fache und die C_{max} nur das 1,2fache. 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 × 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 1,6fache der entsprechenden Parameter bei schnellen Metabolisierern, während die C_{max} nur um 40 % gestiegen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische 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

Rabeprazol Heumann 10 mg magensaftresistente Tabletten

Tablettenkern:

Leichtes Magnesiumoxid
Mannitol (Ph. Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon (K-30)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Zwischenschicht:

Ethylcellulose
Leichtes Magnesiumoxid
Diethylphthalat

Überzug:

Hypromellosephthalat
Titandioxid (E 171)
Talkum
Diethylphthalat
Eisen(III)-oxid (E 172)

Rabeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Tablettenkern:

Leichtes Magnesiumoxid
Mannitol (Ph. Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon (K-30)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Zwischenschicht:

Ethylcellulose
Leichtes Magnesiumoxid
Diethylphthalat

Überzug:

Hypromellosephthalat
Titandioxid (E 171)
Talkum
Diethylphthalat
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 28 **N 1**, 56 **N 2**, 98 **N 3** magensaftresistenten Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Rabeprazol Heumann 10 mg magensaft-
resistente Tabletten
80011.00.00
Rabeprazol Heumann 20 mg magensaft-
resistente Tabletten
80012.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

02.05.2012

10. Stand der Information

01/2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt