# Pariet

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PARIET® 10 mg maagsapresistente tabletten
PARIET® 20 mg maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabletten 10 mg : 10 mg rabeprazolnatrium gelijkwaardig aan 9.42 mg rabeprazol
Tabletten 20 mg : 20 mg rabeprazolnatrium gelijkwaardig aan 18.85 mg rabeprazol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten

Tabletten 10 mg:  Roze filmomhulde biconvexe tabletten met op één zijde de vermelding ‘E241’ gedrukt.
Tabletten 20 mg:  Gele filmomhulde biconvexe tabletten met op één zijde de vermelding ‘E243’ gedrukt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

PARIET-tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van:

- een actief ulcus duodeni
- een actief benigne ulcus ventriculi
- symptomatische, eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GOR).
- langlopende verzorging voor gastro-oesofageale reflux (onderhoudsdosis t.b.v. GOR).
- symptomatische behandeling van matige tot vrij ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GOR).
- syndroom van Zollinger-Ellison.
- eradicatie van *Helicobacter Pylori (H. Pylori)* in combinatie met geschikte antibacteriële therapie bij patiënten met peptische ulcera (zie rubriek 4.2).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Volwassenen/ouderen*
Actief ulcus duodeni en actief benigne ulcus ventriculi: de aanbevolen orale dosis voor zowel actief ulcus duodeni als actief benigne ulcus ventriculi is 20 mg, eenmaal daags 's morgens in te nemen.

De meeste patiënten met actief ulcus duodeni genezen binnen vier weken. Enkele patiënten hebben mogelijk echter vier extra weken therapie nodig om te genezen. De meeste patiënten met een actief benigne ulcus ventriculi genezen binnen zes weken. Ook in dit geval hebben enkele patiënten mogelijk echter zes weken extra therapie nodig om te genezen.

Eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GOR): de aanbevolen orale dosis voor deze aandoening is 20 mg, gedurende vier tot acht weken eenmaal daags in te nemen.

Langlopende verzorging voor gastro-oesofageale reflux (onderhoudsdosis t.b.v. GOR): Voor langlopende verzorging kan een onderhoudsdosis PARIET van 20 of 10 mg éénmaal daags worden gebruikt, afhankelijk van de respons van de patiënt.

Symptomatische behandeling van matige tot vrij ernstige gastro-oesofageale reflux (symptomatische GOR): de dosis voor patiënten die geen oesofagitis vertonen bedraagt 10 mg, éénmaal daags in te nemen. Als na vier weken behandeling de symptomen niet onder controle zijn, dient de patiënt verder te worden onderzocht.
Eens de symptomen zijn verdwenen, kan een daarop volgende symptoomcontrole bereikt worden door een "gebruik volgens noodzaak" regime: 10 mg 1 x per dag, wanneer nodig.

Syndroom van Zollinger-Ellison: de aanbevolen startdosis voor volwassenen bedraagt 60 mg eenmaal per dag. De dosis kan eventueel worden verhoogd tot 120 mg per dag, afhankelijk van de individuele behoefte van de patiënt. Enkelvoudige dosissen tot en met 100 mg per dag mogen gegeven worden. Het kan zijn dat een dosis van 120 mg per dag verdeeld dient te worden over twee innames van 60 mg. De behandeling dient te worden verdergezet zolang als klinisch noodzakelijk blijkt.

Eradicatie van H. pylori: patiënten met een *H. pylori* infectie moeten behandeld worden met een eradicatie-therapie De volgende combinatie wordt aanbevolen bij toediening gedurende 7 dagen:
PARIET 20 mg twee maal per dag + clarithromycine 500 mg twee maal per dag en amoxicilline 1 g twee maal per dag.

Voor indicaties die een behandeling éénmaal daags vereisen dienen PARIET-tabletten 's morgens, vóór het eten, te worden ingenomen en, hoewel het tijdstip van de dag of voedselinname geen aantoonbaar effect op de activiteit van rabeprazolnatrium hadden, bevordert dit regime de compliantie.

*Nier- en leverinsufficiëntie:*
Voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn geen aanpassingen van de dosis vereist.

Zie rubriek 4.4 voor het gebruik van PARIET bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

*Kinderen:*
PARIET wordt niet aanbevolen voor de behandeling van kinderen aangezien er geen ervaring is met het gebruik van dit preparaat bij deze groep.

Wijze van toediening

Men dient de patiënt erop te wijzen dat PARIET-tabletten niet mogen worden gekauwd of verpulverd maar heel moeten worden doorgeslikt.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
PARIET is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6 en 5.3).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een symptomatische respons op rabeprazolnatrium wil niet zeggen dat geen gastrische of oesofageale maligniteit aanwezig is. De mogelijkheid van maligniteit moet derhalve vóór aanvang van de behandeling met PARIET worden uitgesloten.

Patiënten die op lange termijn worden behandeld (vooral zij die voor langer dan een jaar worden behandeld) moeten onder geregeld toezicht blijven.

Een risico op kruisovergevoeligheid met andere protonpompinhibitoren (PPI's) of gesubstitueerde benzimidazoles kan niet worden uitgesloten.

Men dient de patiënten erop te wijzen dat PARIET-tabletten niet mogen worden gekauwd of verpulverd maar heel moeten worden doorgeslikt.

PARIET wordt niet aanbevolen voor de behandeling van kinderen aangezien er geen ervaring is met het gebruik van dit preparaat bij deze groep.

Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van bloeddyscrasieën (trombocytopenie en neutropenie). In de meeste gevallen waarin geen andere etiologie kan worden gevonden, waren de voorvallen ongecompliceerd en verdwenen na het stoppen met rabeprazol.

Afwijkingen in de leverenzymen zijn waargenomen in klinische studies en zijn ook na de toelating op de markt gerapporteerd. In de meeste gevallen waarin geen andere etiologie kan worden gevonden, waren de voorvallen ongecompliceerd en verdwenen na het stoppen met rabeprazol.

In een onderzoek waarbij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie werden vergeleken met, wat geslacht en leeftijd betreft, corresponderende controlegroepen, werden geen aanwijzingen voor significante veiligheidsproblemen in verband met het geneesmiddel waargenomen. Omdat er echter geen klinische gegevens zijn betreffende het gebruik van PARIET bij de behandeling van patiënten met ernstige leverdysfunctie, wordt de voorschrijvende arts geadviseerd de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer dergelijke patiënten voor het eerst op een behandeling met PARIET worden ingesteld.

Gelijktijdige toediening van PARIET met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het is mogelijk dat de behandeling met PPI's, waaronder Pariet, het risico verhoogt op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostrum difficile* (zie rubriek 5.1).

PPI's kunnen, vooral bij gebruik in hoge doses en gedurende lange tijd (>1 jaar), het risico op een heup-, pols- of wervelkolombreuk matig verhogen, hoofdzakelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Uit observationeel onderzoek kan men afleiden dat PPI's het totale risico op breuken met 10–40% kunnen verhogen. Dit verhoogd risico is mogelijk deels toe te schrijven aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen te worden behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen en voldoende vitamine D en calcium in te nemen.

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die gedurende minstens drie maanden, en in de meeste gevallen een jaar, werden behandeld met PPI's zoals PARIET. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden maar deze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd gezien worden. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumvervanging en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten bij wie een lange behandeling wordt verwacht of die PPI's gebruiken samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten zorgverleners overwegen om de magnesiumwaarden te bepalen vooraleer een behandeling met een PPI op te starten en periodiek tijdens de behandeling.

<u>Gelijktijdig gebruik van rabeprazol met methotrexaat</u>

De literatuur suggereert dat gelijktijdig gebruik van PPI's met methotrexaat (voornamelijk in een hoge dosis; zie voorschrijfinformatie voor methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en /of zijn metaboliet kan verhogen en verlengen. Dat kan leiden tot toxiciteit van methotrexaat. Bij toediening van methotrexaat in een hoge dosis kan bij sommige patiënten mogelijk een tijdelijke onderbreking van de PPI overwogen worden.

<u>Invloed op de vitamine B12 absorptie</u>

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan rabeprazolnatrium de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging genomen worden bij langdurige behandeling van patiënten met verminderde lichaamsreserves vitamine B12 of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie, of als bijbehorende klinische symptomen worden waargenomen.

<u>Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)</u>

PPI's worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met PARIET stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een PPI kan het risico van SCLE bij gebruik van andere PPI's verhogen.

<u>Interferentie met laboratoriumtests</u>

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met PARIET ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de PPI worden herhaald.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten die rabeprazol gebruikten is acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) waargenomen, die zich op elk moment tijdens de behandeling met rabeprazol kan voordoen (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierinsufficiëntie.
Bij vermoeden van TIN moet het gebruik van rabeprazol worden gestaakt en moet onmiddellijk een gepaste behandeling worden gestart.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rabeprazolnatrium veroorzaakt een grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie. Een interactie met verbindingen die een pH-afhankelijke absorptie hebben kan voorkomen. Gelijktijdige toediening van rabeprazolnatrium met ketoconazole of itraconazole kan leiden tot een significante daling van de plasmaspiegels van de antifungale geneesmiddelen. Daarom kan het nodig zijn dat individuele patiënten moeten gevolgd worden om te bepalen of een dosisaanpassing nodig is als ketoconazole of itraconazole gelijktijdig met PARIET worden ingenomen.

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd waarbij gelijktijdig met PARIET antacida werden toegediend. In een specifiek geneesmiddeleninteractie studie werd geen interactie met vloeibare antacida waargenomen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg met omeprazol (40 mg eenmaal daags) of atazanavir 400 mg met lansoprazol (60 mg eenmaal daags) aan gezonde vrijwilligers leidde tot een aanmerkelijke vermindering in atazanavirblootstelling. De absorptie van atazanavir is afhankelijk van de pH. Hoewel niet onderzocht, worden dezelfde resultaten verwacht met andere PPI's. Daarom dienen PPI's, met inbegrip van rabeprazol, niet gelijktijdig te worden toegediend met atazanavir (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

*Case reports*, gepubliceerde populatiefarmacokinetische studies en retrospectieve analyses suggereren dat de gelijktijdige toediening van PPI's en methotrexaat (voornamelijk in een hoge dosis; zie voorschrijfinformatie voor methotrexaat) de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metaboliet hydroxymethotrexaat kan verhogen en verlengen. Er werden echter geen formele geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd van methotrexaat met PPI's.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid epidemiologische gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten na blootstelling) duidt niet op een relevant verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). PARIET mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen de blijvende onzekerheid over mogelijke nadelige effecten voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rabeprazolnatrium bij de mens via de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven. Rabeprazolnatrium wordt bij de rat echter uitgescheiden door de mammaklieren. PARIET mag derhalve niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Voortplantingsstudies uitgevoerd bij ratten en konijnen hebben geen aanwijzingen opgeleverd van een verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus welke te wijten is aan rabeprazolnatrium, hoewel bij ratten een geringe overdracht tussen de placenta en de foetus optreedt (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien de farmacodynamische eigenschappen en het bijwerkingsprofiel , is het onwaarschijnlijk dat PARIET de rijvaardigheid nadelig beïnvloedt of het vermogen om machines te bedienen aantast. Als de waakzaamheid echter verminderd is ten gevolge van somnolentie, dan verdient het aanbeveling geen vervoermiddel te besturen of ingewikkelde machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen gedurende gecontroleerd klinisch onderzoek met rabeprazol waren: hoofdpijn, diarree, buikpijn, asthenie, winderigheid, huiduitslag en droge mond. De meeste tijdens klinisch onderzoek waargenomen bijwerkingen waren mild of matig ernstig en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek en tijdens post-marketing ervaring. De frequenties worden gedefinieerd als: vaak (> 1/100, < 1/10), soms (> 1/1000, < 1/100), zelden (>1/10000, <1/1000),zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| **Orgaansysteem** | **Vaak** | **Soms** | **Zelden** | **Zeer zelden** | **Niet bekend** |
|---|---|---|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Infectie | | | | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | Neutropenie<br>Leukopenie<br>Trombocytopenie<br>Leukocytose | | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | Overgevoeligheid [1,2] | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Anorexie | | Hyponatriëmie<br>Hypomagnesiëmie[4] |
| Psychische stoornissen | Slapeloosheid | Zenuwachtigheid | Depressie | | Verwarring |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn<br>Duizeligheid | Slaperigheid | | | |
| Oogaandoeningen | | | Visuele stoornissen | | |
| Bloedvataandoeningen | | | | | Perifeer oedeem |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Hoesten<br>Faryngitis<br>Rhinitis | Bronchitis<br>Sinusitis | | | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Diarree<br>Braken<br>Misselijkheid<br>Buikpijn<br>Constipatie<br>Winderigheid<br>Fundic gland poliepen (benigne) | Dyspepsie<br>Droge mond<br>Oprispingen | Gastritis<br>Stomatitis<br>Smaakstoornissen | | Microscopische colitis |
| Lever- en galaandoeningen | | | Hepatitis<br>Geelzucht<br>Hepatische encefalopathie[3] | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Huiduitslag<br>Erytheem[2] | Jeuk<br>Transpiratie<br>Blaasvorming[2] | Erythema Multiforme<br>Toxische Epidermale Necrolyse (TEN)<br>Stevens-Johnson Syndroom (SJS) | Subacute cutane lupus erythematosus[4] |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Niet-specifieke pijn<br>Rugpijn | Myalgie<br>Krampen in de benen<br>Gewrichtspijn<br>heup, pols of wervelkolombreuk[4] | | | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | Urineweginfectie | Tubulo-interstitiële nefritis (die kan leiden tot nierinsufficiëntie) | | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | | | Gynecomastie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Asthenie<br>Griepachtig syndroom | Pijn op de borst<br>Rillingen<br>Koorts | | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde leverenzymen[3] | Gewichtstoename | | |

1: Omvat ook gezwollen gezicht, hypotensie en dyspnoe
2: Erytheem, blaasvorming, en acute systemische allergische reacties verdwenen gewoonlijk na het staken van de therapie.
3: Er werden zeldzame gevallen gemeld van hepatische encefalopathie bij patiënten met onderliggende cirrose. Bij behandeling van patiënten met ernstig leverfalen wordt geadviseerd dat de voorschrijvende arts extra voorzichtig is als de behandeling met PARIET voor de eerste keer ingezet wordt bij zulke patiënten (zie rubriek 4.4).
4: Zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

### 4.9 Overdosering

De ervaring met opzettelijke of accidentele gevallen van overdosering is nog beperkt. De maximale bekende blootstelling is niet hoger dan 60 mg tweemaal daags of 160 mg eenmaal daags. De effecten zijn over het algemeen minimaal, representatief voor de bekende bijwerkingen en omkeerbaar zonder verdere medische ingreep. Er is geen specifiek antidotum bekend. Rabeprazolnatrium bindt in hoge mate op eiwitten en kan daardoor niet worden gedialyseerd. De behandeling dient, zoals in alle gevallen van overdosering, symptomatisch te zijn met gebruik van algemene ondersteunende maatregelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spijsverteringsstelsel en metabolisme, geneesmiddel tegen ulcus pepticum en gastro-oesofageale refluxziekte (GOR), PPI's.
ATC-code: A02BC04

Werkingsmechanisme

Rabeprazolnatrium behoort tot de klasse van secretieremmende verbindingen, de gesubstitueerde benzimidazolen, die geen anticholinergische of $H_2$-histamineantagonistische eigenschappen hebben maar de maagzuursecretie onderdrukken door specifieke remming van het enzym H+/K+-ATPase (de zuur- of protonpomp). Het effect is dosisafhankelijk en leidt tot remming van zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulans. Uit dierproeven blijkt dat rabeprazolnatrium na toediening snel uit het plasma en de tunica mucosa ventriculi verdwijnt. Rabeprazol is een zwakke base en wordt na alle doses snel geabsorbeerd en geconcentreerd in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Rabeprazol wordt door protonering omgezet in de actieve sulfenamidevorm en reageert vervolgens met cysteïne dat op de protonpomp beschikbaar is.

*Secretieremmende werking*
Na orale toediening van een rabeprazolnatrium dosis van 20 mg is het secretieremmende effect binnen een uur merkbaar en bereikt binnen twee tot vier uur een maximum. De remming van de basale en door voedsel opgewekte zuursecretie 23 uur na de eerste dosis rabeprazol natrium is respectievelijk 69% en 82% en deze remming duurt maximaal 48 uur voort. Het remmende effect van rabeprazolnatrium op de zuursecretie neemt bij herhaalde eenmaaldaagse doses een weinig toe en bereikt na drie dagen een dynamisch evenwicht. Nadat het gebruik van het geneesmiddel wordt gestaakt, keert de secretieactiviteit gedurende een periode van 2 tot 3 dagen weer terug naar normaal.

Een vermindering van de aciditeit in de maag van welke oorzaak dan ook, waaronder door PPI's zoals rabeprazol, verhoogt het aantal bacteriën aanwezig in het maagdarmstelsel. Het is mogelijk dat de behandeling met PPI's het risico verhoogt op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella, Campylobacter* en *Clostridium difficile*.

*Effect op gastrine in serum*
In klinische onderzoeken kregen patiënten gedurende maximaal 43 maanden eenmaal daags 10 of 20 mg rabeprazolnatrium toegediend. De gastrineconcentratie in serum nam gedurende de eerste 2 tot 8 weken toe als weerslag van de remmende werking op de zuursecretie en bleef stabiel tijdens voortzetting van de behandeling. De gastrinewaarden keerden gewoonlijk binnen 1 tot 2 weken na onderbreking van de therapie weer terug tot het niveau van vóór de behandeling.

In maagbiopten specimens bij de mens afkomstig van het antrum en de fundus van meer dan 500 patiënten die gedurende maximaal 8 weken rabeprazol of een vergelijkbare behandeling ontvingen, waren geen veranderingen waarneembaar in de histologie van ECL-cellen, mate van gastritis, incidentie van atrofische gastritis, intestinale metaplasie of distributie van een infectie met *H. pylori*. Bij meer dan 250 patiënten die tijdens continue therapie over een periode van 36 maanden werden gevolgd, werd geen significante wijziging in de basislijnresultaten waargenomen.

*Overige effecten*
Er zijn vooralsnog geen systemische effecten van rabeprazolnatrium op het centrale zenuwstelsel, cardiovasculaire of ademhalingssysteem gevonden. Rabeprazolnatrium, oraal toegediend in een dosis van 20 mg gedurende 2 weken, had geen effect op de functie van de schildklier, op het koolhydraatmetabolisme of op de circulerende concentraties van parathyroïd hormoon, cortisol, oestrogeen, testosteron, prolactine, cholecystokinine, secretine, glucagon, follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH), renine, aldosteron of somatotrofine.

Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat rabeprazolnatrium geen klinisch significante interacties vertoont met amoxicilline.

Rabeprazol heeft geen negatieve invloed op de plasmaconcentraties van amoxycilline of clarithromycine wanneer het samen wordt toegediend met als doel eradicatie van een *H. pylori*-infectie hoog in het maag-darmkanaal.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van PPI's vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Agentschap voor Geneesmidelen heeft de verplichting uitgesteld om resultaten van studies met PARIET in een of meer groepen pediatrische patiënten behandeld voor gastro-oesofageale reflux in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Agentschap voor Geneesmidelen is afgeweken van de verplichting om resultaten van studies met PARIET in alle groepen pediatrische patiënten behandeld voor Zollinger-Ellison syndroom, ulcus duodeni en ulcus ventriculi in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

PARIET is een enterisch-gecoate (maagsapresistente) tablet van rabeprazolnatrium. Deze galenische vorm is noodzakelijk omdat rabeprazol instabiel is in een zuur milieu. De absorptie van rabeprazol begint derhalve pas nadat het tablet de maag heeft verlaten. De absorptie is snel. De piekplasmawaarde ($C_{max.}$) van rabeprazol wordt ongeveer 3,5 uur na een dosis van 20 mg bereikt. De piekplasmawaarde van rabeprazol en de AUC verlopen lineair voor een dosisbereik van 10 mg tot 40 mg. De absolute biologische beschikbaarheid van een orale dosis van 20 mg (vergeleken met intraveneuze toediening) is ongeveer 52%, voor een belangrijk deel vanwege de pre-systemische metabolisering. De biologische beschikbaarheid lijkt bovendien niet toe te nemen na herhaalde toediening. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de plasmahalfwaardetijd ongeveer één uur (variatie: 0,7 tot 1,5 uur) en de totale lichaamsklaring wordt geschat op 283±98 ml/min. Er was geen klinisch relevante interactie met voedsel. De absorptie van rabeprazolnatrium wordt niet beïnvloed door voedsel of het dagelijkse tijdstip van inname van de behandeling.

Distributie

Rabeprazol wordt bij de mens voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwit.

Metabolisme en eliminatie

Rabeprazolnatrium wordt, evenals andere vertegenwoordigers van de klasse van PPI, gemetaboliseerd via het cytochroom-P450 (CYP450), het lever geneesmiddelen metabolisatie systeem. *In vitro* studies met levermicrosomen van de mens gaven aan dat rabeprazolnatrium wordt gemetaboliseerd door isoenzymen van CYP450 (CYP2C19 en CYP3A4). Bij plasmaconcentraties die bij de mens kunnen worden verwacht, vond in deze experimenten geen inductie of remming van CYP3A4 door rabeprazol plaats. Hoewel *in vitro* studies niet altijd extrapoleerbaar zijn naar de situatie *in vivo*, geven deze resultaten aan dat een interactie tussen rabeprazol en cyclosporine niet in de verwachting ligt. Bij de mens zijn de thioëther (M1) en carbonzuur (M6) de belangrijkste plasmametabolieten, terwijl de sulfon (M2), desmethylthioëther (M4) en het mercapturinezuurconjugaat (M5) minder belangrijke metabolieten zijn die bij lagere concentraties worden waargenomen. Alleen de desmethylmetaboliet (M3) heeft een geringe secretieremmende activiteit maar komt niet voor in plasma.

Na een enkele orale dosis van 20 mg rabeprazolnatrium gelabeld met $^{14}C$ werd geen ongewijzigd geneesmiddel in de urine uitgescheiden. Ongeveer 90% van de dosis werd via de urine geëlimineerd over het algemeen in de vorm van twee metabolieten: een mercapturinezuurconjugaat (M5) en een carbonzuur (M6), naast twee onbekende metabolieten. De rest van de dosis werd in de feces teruggevonden.

*Sekse*
De farmacokinetische parameters na toediening van een enkele dosis rabeprazol van 20 mg verschillen na aanpassing voor lichaamsgewicht en lengte niet significant tussen de seksen.

*Nierdysfunctie*
Bij patiënten met stabiel terminaal nierfalen die onderhoudshemodialyse ondergaan (creatinineklaring ≤ 5 ml/min./1,73 $m^2$) leek de verdeling van rabeprazol sterk op die bij gezonde vrijwilligers. De AUC en $C_{max.}$ was bij deze patiënten ongeveer 35% lager dan bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde halfwaardetijd van rabeprazol was bij gezonde vrijwilligers 0,82 uur, 0,95 uur bij patiënten tijdens hemodialyse en 3,6 uur na hemodialyse. De klaring van het geneesmiddel bij patiënten met nierfunctiestoornissen die onderhoudshemodialyse vereisen, was ongeveer tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers.

*Leverdysfunctie*
Bij patiënten met lichte tot matige chronische leverfunctiestoornissen verdubbelde de AUC vergeleken bij gezonde vrijwilligers na toediening van een enkele dosis rabeprazol van 20 mg en er was sprake van een twee- tot drievoudige toename in de halfwaardetijd van rabeprazol. Na een dagelijkse dosis van 20 mg gedurende 7 dagen was de AUC echter slechts met een factor 1,5 toegenomen en de $C_{max.}$ slechts met een factor 1,2. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen bedroeg de halfwaardetijd van rabeprazol12,3 uur vergeleken met 2,1 uur bij gezonde vrijwilligers. De farmacodynamische respons (bepaling van pH in de maag) bij de twee groepen was klinisch vergelijkbaar.

*Ouderen*
De eliminatie van rabeprazol was bij ouderen enigszins verlaagd. Na een dagelijkse dosis rabeprazolnatrium van 20 mg gedurende 7 dagen werd, vergeleken met jonge gezonde vrijwilligers, de AUC ongeveer tweemaal zo groot, nam de $C_{max.}$ toe met 60% en nam de halfwaardetijd toe met ongeveer 30%. Er waren echter geen aanwijzingen voor accumulatie van rabeprazol.

*CYP2C19-polymorfisme*
Na een dagelijkse dosis rabeprazolnatrium van 20 mg gedurende 7 dagen waren de AUC en halfwaardetijd bij CYP2C19-trage metaboliseerders respectievelijk 1,9- en 1,6-maal zo groot als de corresponderende parameters bij snel metaboliseerders terwijl de $C_{max}$ slechts 40% was toegenomen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden slechts waargenomen bij blootstelling aan doses die de maximaal toelaatbare dosis bij de mens zodanig te boven gingen dat de veiligheidsrisico's met betrekking tot de gegevens uit dierproeven bij de mens verwaarloosbaar zijn.

In het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten had rabeprazol geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, noch op de groei, ontwikkeling of reproductieve prestaties van de F1-generatie bij intraveneuze doses tot 30 mg/kg (plasma-AUC van 8,8 µg.uur/ml, 10 keer de blootstelling bij de mens bij 20 mg/dag).

In onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling werden, bij voor de moeder toxische doses, onvolledige ossificatie van het occipitale en/of pariëtale bot waargenomen bij ratten (25 en 50 mg/kg, intraveneus) en bij konijnen (30 mg/kg, intraveneus). Een significante toename van het aantal foetussen met niet-ossificatie van de proximale tibiale epifyse, en een significante afname van het aantal geossificeerde sacrale en caudale wervellichamen werden waargenomen. Het niveau waarbij geen effecten werden waargenomen (no observed effect level) was 5 mg/kg bij ratten (plasma-AUC van 1,4 µg.uur/ml, 2,2 keer de blootstelling bij de mens bij 20 mg/dag) en 6 mg/kg bij konijnen (plasma-AUC van 1,7 µg.uur/ml, 2,6 keer de blootstelling bij de mens bij 20 mg/dag).

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten (tot 30 mg/kg, intraveneus) werden geen effecten waargenomen op morfologische differentiatie, ontwikkeling van diverse functies, mobiliteit, leervermogen of reproductieve functie.

Onderzoeken bij zogende ratten hebben aangetoond dat rabeprazol wordt uitgescheiden in de melk, waarbij concentraties werden bereikt die ongeveer 2 tot 7 keer hoger waren dan de concentraties in het bloed.

Mutageniteitsonderzoeken gaven eensluidende antwoorden. Proeven in muis afkomstige lymfoomcellijn waren positief maar *in vivo*-micronucleusproeven en zowel *in vitro* als *in vivo* DNA-reparatieproeven waren negatief. Carcinogeniteitsproeven wezen niet op een bijzonder gevaar voor de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Mannitol (E421), magnesiumoxide, licht gesubstitueerde hyprolose, hyprolose, magnesiumstearaat.
Binnenste omhulling: ethylcellulose, magnesiumoxide.
Enterische omhulling: hypromelloseftalaat, tweevoudig geacetyleerde monoglyceriden, talk, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) (tabletten van 20 mg), rood ijzeroxide (E172) (tabletten van 10 mg), carnaubawas.
Inkt: - tabletten van 20 mg: witte schellak, rood ijzeroxide (E172), carnaubawas, glycerine vetzuurester, anhydrisch ethanol, 1-butanol.
- tabletten van 10 mg: witte schellak, zwart ijzeroxide (E172), anhydrisch ethanol, 1-butanol.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast bewaren.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (aluminium/aluminium)
Verpakkingsgrootten: 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112 of 120 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE199692
BE199701

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 1999
Datum van laatste verlenging: december 2008

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026