

10. Résumé des Caractéristiques du Produit

==Ci-joint==

1. NOM DU MÉDICAMENT

Nom du Produit : RABEKITE Injection (Rabéprazole sodique pour injection 20 mg/flacon)

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Chaque flacon contient :

Rabéprazole Sodique BP... 20 mg

Une ampoule de chlorure de sodium injectable BP (0,9 % p/v)... 10 ml

Eau pour injection BP... q.s.

Taille du lot : 50,0 Litres						
Sr. No.	Matière	Référence	Quantité/ flacon	Excédents %	Quantité/ Lot	Fonction
1.	Rabéprazole sodique	BP	20 mg	--	500*g	Principe actif
2.	Carbonate de sodium	BP	20,5mg	--	512,5gm	Agent thérapeutique
3.	Mannitol (apyrogène)	BP	35,88 mg	--	897 g	Diluant
4.	Hydroxyde de Sodium	BP	0,4mg	--	10 g	Agent alcalinisant
5.	Eau pour injection	BP	q.s.	--	q.s. à 50,0 Ltr.	Véhicule

Note : *En considérant un taux d'analyse de 100 %.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Préparation lyophilisée destinée à une injection

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Pour le traitement à court terme des ulcères gastriques et duodénaux, du reflux gastro-œsophagien (RGO), et en tant que traitement de substitution au traitement oral chez les patients incapables de prendre un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) oral.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration I.V. n'est recommandée que dans les cas où l'administration orale n'est pas indiquée. Il faut interrompre le traitement I.V. dès qu'un traitement oral est possible.

Il est recommandé d'administrer par voie intraveineuse le contenu d'un flacon (20 mg de rabéprazole) une fois par jour. Les voies d'administration parentérales autres que I.V. ne sont pas recommandées.

Injection : Il est nécessaire de reconstituer le contenu du flacon avec 5 ml d'eau stérile pour injection et de l'administrer lentement pendant 5 à 15 minutes.

Perfusion : Pour une perfusion I.V., la solution reconstituée doit être diluée davantage et administrée en perfusion de courte durée sur 15 à 30 minutes.

Compatibilité avec divers liquides I.V.

Le rabéprazole I.V. est compatible avec l'eau stérile pour injection, IP, et le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, IP. Aucun autre solvant ou liquide de perfusion ne doit être utilisé pour l'administration du rabéprazole par voie intraveineuse.

Reconstitution

Pour la reconstitution, ajouter 5 ml d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution. La solution reconstituée doit être utilisée dans les 4 heures suivant sa préparation et la partie non utilisée doit être jetée. Comme pour tous les adjuvants parentéraux, la solution reconstituée ou diluée doit être examinée pour détecter tout changement de couleur, précipitation, trouble ou fuite. Il faut éliminer la partie non utilisée.

4.3 Contre-indications

Le rabéprazole est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au rabéprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants de la formulation.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'utilisation

Présence d'une tumeur gastrique maligne

La réponse symptomatique au traitement par rabéprazole n'exclut pas la présence d'une malignité gastrique.

Les patients guéris d'un RGO ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 40 mois avec du rabéprazole et suivis par des biopsies gastriques successives. Les patients non infectés par *Helicobacter pylori* (221 sur 326 patients) ne présentaient aucune modification pathologique cliniquement importante de la muqueuse gastrique. Les patients infectés par *H. pylori* au départ (105 sur 326 patients) présentaient une inflammation légère ou modérée dans le corps gastrique ou une inflammation légère dans l'antré gastrique. Les patients présentant un faible degré d'infection ou d'inflammation au niveau gastrique ont évolué vers un degré modéré, tandis que les patients présentant un degré modéré au départ ont eu tendance à rester stables. Les patients présentant un faible degré d'infection ou d'inflammation dans l'antré gastrique avaient tendance à rester stables. Au départ, 8 % des patients présentaient une atrophie des glandes du corps gastrique et 15 % une atrophie de l'antré gastrique. Au terme de l'étude, 15 % des patients présentaient une atrophie des glandes du corps gastrique et 11 % une atrophie de l'antré gastrique. Environ 4 % des patients ont présenté une métaplasie intestinale pendant le suivi, mais aucun changement constant n'a été observé.

Interaction avec la warfarine

Les interactions entre le rabéprazole et la warfarine à l'état d'équilibre n'ont pas été correctement évaluées chez les patients. On a constaté une élévation du rapport international normalisé (INR) et du temps de prothrombine chez des patients recevant un IPP et de la warfarine en même temps. L'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, voire la mort. Les patients traités de façon concomitante par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et la warfarine peuvent nécessiter une surveillance de l'élévation de l'INR et du temps de prothrombine.

Néphrite interstitielle aiguë

Une néphrite interstitielle aiguë a été observée chez des patients prenant des IPP, y compris le rabéprazole sodique. Une néphrite interstitielle aiguë peut survenir à tout moment pendant le traitement par les IPP et elle est généralement associée à une réaction d'hypersensibilité idiopathique. Arrêter le rabéprazole sodique en cas de néphrite interstitielle aiguë.

Diarrhée associée à Clostridium Difficile

Des études d'observation publiées suggèrent un lien entre un traitement par IPP tel que le rabéprazole sodique et un risque accru de diarrhée associée à C. difficile (DACD), en particulier chez les patients hospitalisés. Il faut envisager ce diagnostic en cas de diarrhée persistante.

Les patients doivent utiliser la dose la plus faible et la plus courte durée de traitement par IPP appropriée à l'affection traitée.

L'utilisation de presque tous les agents antibactériens semble causer la DACD.

Fractures Osseuses

Plusieurs études d'observation publiées chez des adultes suggèrent un lien possible entre le traitement par IPP et un risque accru de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liées à l'ostéoporose. Le risque de fracture a été augmenté chez les patients ayant reçu une dose élevée, définie comme des doses quotidiennes multiples, et un traitement par IPP à long terme (un an ou plus). Les patients doivent utiliser la dose la plus faible et la plus courte durée de traitement par IPP appropriée à l'affection traitée. Les patients à risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux directives de traitement établies.

Lupus érythémateux cutané et disséminé

Le lupus érythémateux cutané (LEC) et le lupus érythémateux systémique (LES) ont été signalés chez des patients prenant des IPP, y compris le rabéprazole. Ces épisodes se sont produits à la fois comme une nouvelle apparition et une exacerbation d'une maladie auto-immune existante. Le lupus érythémateux induit par les IPP était en majorité un LEC. Le LES subaigu était la forme la plus fréquente de LEC rapportée chez les patients traités par les IPP, et il est survenu dans les semaines ou les années suivant un traitement médicamenteux continu chez des nourrissons ou des patients âgés. On observe généralement des résultats histologiques sans atteinte des organes. Le lupus érythémateux systémique (LES) est moins souvent signalé que le LEC chez les patients recevant des IPP. Le LES associé aux IPP est généralement plus léger que le LES non induit par les médicaments. Le LES s'est généralement produit quelques jours ou quelques années après le début du traitement, principalement chez les jeunes adultes et les personnes âgées. La plupart des patients ont présenté des éruptions cutanées ; mais on a également signalé des arthralgies et des cytopénies. Les IPP ne doivent pas être administrés pour une durée plus longue que celle recommandée par le médecin. Le traitement doit être interrompu et le patient doit être adressé au spécialiste concerné pour évaluation si le patient recevant du rabéprazole sodique présente des signes ou des symptômes compatibles avec un LES ou un LEC. Une amélioration est constatée chez la plupart des patients avec l'arrêt de l'IPP seul en 4 à 12 semaines. Le dépistage sérologique (par exemple, ANA) peut donner des résultats positifs et la disparition des symptômes des tests sérologiques élevés peut prendre plus de temps que celle des manifestations cliniques.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂)

Un traitement quotidien par des médicaments antiacides pendant une longue période (par exemple plus de 3 ans) peut entraîner une malabsorption de la cyanocobalamine (vitamine B₁₂) causée par une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie. Des rares cas de carence en cyanocobalamine survenant avec un traitement antiacide ont été rapportés dans la littérature. Il faut penser à ce diagnostic si les patients traités par le rabéprazole sodique présentent des symptômes cliniques correspondant à une carence en cyanocobalamine.

Hypomagnésémie

Les cas d'hypomagnésémie, symptomatique et asymptomatique, ont rarement été signalés chez les patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pendant au moins trois mois, la plupart des cas étant observés après un an de traitement. Les événements indésirables graves comprennent la tétanie, les arythmies et les convulsions. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité une recharge en magnésium et l'interruption du traitement par l'IPP.

Les professionnels de la santé devraient envisager de mesurer le taux de magnésium avant d'entreprendre un traitement par les IPP et périodiquement pendant le traitement chez les patients qui devraient suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer une hypomagnésémie (par exemple, des diurétiques).

Interaction avec le méthotrexate

La littérature suggère que l'administration concomitante d'IPP avec le méthotrexate (principalement à forte dose, voir les informations posologiques sur le méthotrexate) peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et / ou de son métabolite, pouvant entraîner des toxicités au méthotrexate. Dans l'administration de méthotrexate à haute dose, un retrait temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients.

Polype de glande fundique

L'utilisation des IPP s'accompagne d'un risque accru de polypes des glandes biliaires qui augmente avec l'utilisation à long terme, surtout au-delà d'un an. La plupart des patients prenant des IPP qui ont développé des polypes des glandes biliaires ne présentaient aucun symptôme et les polypes des glandes biliaires ont été identifiés de manière fortuite lors d'une endoscopie. La durée du traitement par les IPP doit être la plus courte possible en fonction de l'affection traitée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Médicaments métabolisés par le CYP450

Le rabéprazole est métabolisé par le système enzymatique métabolisant les médicaments du CYP450. Des études menées sur des sujets sains ont montré que le rabéprazole n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments métabolisés par le système CYP450, tels que la warfarine et la théophylline administrées en doses orales uniques, le diazépam en dose intraveineuse unique et la phénytoïne administrée en dose intraveineuse unique (avec dosage oral supplémentaire). Les interactions à l'état d'équilibre entre le rabéprazole et les autres médicaments métabolisés par ce système enzymatique n'ont pas été étudiées chez les patients.

Warfarine

On a signalé une élévation de l'INR et du temps de prothrombine chez des patients recevant des IPP, y compris le rabéprazole, et de la warfarine de façon concomitante. L'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, voire la mort.

Ciclosporine

Des incubations in vitro utilisant des microsomes de foie humain ont indiqué que le rabéprazole inhibait le métabolisme de la ciclosporine avec une CI₅₀ de 62 micromolaires, une concentration qui est plus de 50 fois supérieure à la C_{max} chez des volontaires sains après 14 jours d'administration de 20 mg de rabéprazole. Ce degré d'inhibition est similaire à celui de l'oméprazole à des concentrations équivalentes.

Composés dont l'absorption dépend du pH gastrique

Le rabéprazole produit une inhibition prolongée de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction avec des composés dont l'absorption dépend du pH gastrique peut se produire en raison de l'ampleur de la suppression des acides observée avec le rabéprazole. Par exemple, l'administration concomitante de rabéprazole 20 mg une fois par jour chez des sujets normaux a entraîné une diminution d'environ 30 % de la biodisponibilité du kétoconazole et une augmentation de l'ASC et de la Cmax de la digoxine de 19 % et 29 %, respectivement. Par conséquent, il peut être nécessaire de surveiller les patients lorsque ces médicaments sont pris en même temps que le rabéprazole. La coadministration de rabéprazole et d'antiacides n'a produit aucune modification cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de rabéprazole.

Le tableau ci-dessous comprend les médicaments présentant des interactions médicamenteuses cliniquement importantes et des interactions avec des produits de diagnostic lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le rabéprazole sodique, ainsi que les instructions pour les prévenir ou les gérer.

Consultez l'étiquetage des médicaments utilisés de façon concomitante pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions avec les IPP.

Interactions cliniquement pertinentes affectant les médicaments coadministrés avec le rabéprazole sodique et interactions avec les produits de diagnostic

Antirétroviraux	
Impact clinique	Les IPP exercent des effets variés sur les médicaments antirétroviraux. L'importance clinique et les mécanismes à l'origine de ces interactions ne sont pas toujours connus. • La diminution de l'exposition de certains médicaments antirétroviraux (par exemple, la rilpivirine, l'atazanavir et le nelfinavir) lors de leur utilisation concomitante avec le rabéprazole peut réduire l'effet antiviral et favoriser le développement de la résistance médicamenteuse. • L'augmentation de l'exposition d'autres médicaments antirétroviraux concomitants (par exemple, le saquinavir) avec le rabéprazole peut augmenter la toxicité. • Il existe d'autres médicaments antirétroviraux n'entraînant pas d'interactions cliniquement pertinentes avec le rabéprazole.
Intervention	Produits contenant de la rilpivirine : L'utilisation concomitante avec le rabéprazole sodique est contre-indiquée. Voir les informations de prescription. Atazanavir : Voir les informations sur la posologie de l'atazanavir. Nelfinavir : L'utilisation concomitante avec le rabéprazole sodique est à éviter. Voir les informations sur la prescription du nelfinavir. Saquinavir : Voir les informations de prescription du saquinavir et surveiller ses toxicités potentielles. Autres antirétroviraux : Voir les informations de prescription.
Warfarine	

Impact clinique	Élévation de l'INR et du temps de prothrombine chez des patients recevant des IPP, y compris le rabéprazole, et de la warfarine de façon concomitante. Des augmentations de la RIN et du temps de prothrombine peuvent entraîner des saignements anormaux et même la mort.
Intervention	Il faut surveiller l'INR et le temps de prothrombine. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de warfarine pour maintenir la gamme INR cible. Voir les informations de prescription pour la warfarine.
Méthotrexate	
Impact clinique	L'administration concomitante de rabéprazole et de méthotrexate (principalement à forte dose) peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et / ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, pouvant entraîner des toxicités au méthotrexate. Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.
Intervention :	Un arrêt temporaire du rabéprazole sodique peut être envisagé chez certains patients recevant des doses élevées de méthotrexate.
Digoxine	
Impact clinique	Possibilité d'exposition accrue à la digoxine.
Intervention	Surveiller les concentrations de digoxine. L'adaptation de la dose de digoxine peut être nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques du médicament.
Médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique (par exemple, sels de fer, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophénolate mofétil, kétoconazole, itraconazole)	
Impact clinique	Le rabéprazole peut réduire l'absorption d'autres médicaments en raison de son effet sur la réduction de l'acidité intragastrique.
Intervention	<u>Mofétilmycophénolate (MMF)</u> : On a signalé que l'administration simultanée d'IPP chez des sujets sains et chez des patients greffés recevant du MMF réduisait l'exposition au métabolite actif, l'acide mycophénolique (AMP), ce qui pourrait être dû à une diminution de la solubilité du MMF à un pH gastrique accru. La pertinence clinique liée à la réduction de l'exposition à l'AMP sur le rejet d'organe n'a pas été établie chez les patients transplantés recevant du rabéprazole sodique et

	du MMF. Utiliser le rabéprazole sodique avec prudence chez les patients greffés recevant du MMF.
Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline	
Impact clinique	L'administration concomitante de clarithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des arythmies potentiellement fatales, et est contre-indiquée. L'amoxicilline interagit également avec d'autres médicaments.
Intervention	Voir Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi dans les informations de prescription de la clarithromycine.
Tacrolimus	
Impact clinique	Augmentation potentielle de l'exposition au tacrolimus, en particulier chez les patients greffés métaboliseurs intermédiaires ou lents du CYP2C19.
Intervention	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total. L'adaptation de la dose de tacrolimus peut être nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques du médicament. Voir les informations de prescription pour le tacrolimus.
Interactions avec les enquêtes sur les tumeurs neuroendocrines	
Impact clinique	Les taux sériques de chromogranine A (CgA) augmentent en raison de la diminution de l'acidité gastrique induite par les IPP. Le taux accru de CgA peut entraîner des résultats faussement positifs lors des tests de diagnostic des tumeurs neuroendocrines.
Intervention	Arrêter le traitement par le rabéprazole sodique temporairement au moins 14 jours avant l'évaluation des taux de CgA et envisager de répéter le test si les taux initiaux de CgA sont élevés. Si des tests sont effectués successivement (par exemple pour la surveillance), il convient de les faire dans le même laboratoire commercial, les plages de référence entre les tests pouvant varier.
Interaction avec le test de stimulation de la sécrétine	
Impact clinique	Hyper-réaction de la sécrétion de gastrine lors du test de stimulation de la sécrétine, suggérant faussement un gastrinome.
Intervention	Arrêter temporairement le traitement par le rabéprazole sodique au moins 14 jours

	avant l'évaluation de façon à permettre aux taux de gastrine de revenir aux valeurs initiales.
Résultats faussement positifs de test d'urine pour THC	
Impact clinique	On a signalé des tests de dépistage d'urine faussement positifs pour le tétrahydrocannabinol (THC) chez des patients recevant des IPP.
Intervention	Une autre méthode de confirmation devrait être envisagée pour vérifier les résultats positifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'existe sur la sécurité du rabéprazole pendant la grossesse chez l'homme. Les études de reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune preuve d'altération de la fertilité ou d'atteinte au fœtus due au rabéprazole sodique, mais un faible transfert fœto-placentaire est observé chez le rat. Contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le rabéprazole sodique est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes allaitantes. Le rabéprazole sodique est cependant excrété dans les sécrétions mammaires du rat.

4.7 Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

Sur la base des propriétés pharmacodynamiques et du profil des effets indésirables, il est peu probable que le médicament entraîne une altération des performances de conduite ou compromette la capacité à utiliser des machines. Toutefois, si la vigilance est réduite en raison de la somnolence, il est recommandé d'éviter de conduire et de faire fonctionner des machines complexes.

4.8 Effets indésirables

Les céphalées, la diarrhée, les douleurs abdominales, l'asthénie, les flatulences, les éruptions cutanées et la sécheresse de la bouche ont été les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques contrôlés avec le rabéprazole. La plupart des effets indésirables observés au cours des études cliniques étaient d'une gravité légère ou modérée et de nature transitoire.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; inconnus (fréquence ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).

Classe d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
Infections et infestations	Infection	--	--	--	--
Affections hématologiques et du système lymphatique	--	--	Neutropénie Leucopénie Thrombocytopénie Leucocytose	--	--
Troubles du système immunitaire	--	--	Hypersensibilité ^{1,2}	--	--
Troubles du métabolisme et de la nutrition	--	--	Anorexie	--	Hyponatrémie Hypomagnésémie ⁴
Troubles psychiatriques	Insomnie	Nervosité	Dépression	--	Confusion
Troubles du système nerveux	Maux de tête Étourdissements	Somnolence	--	--	--
Affections oculaires	--	--	Trouble visuel	--	--

Troubles vasculaires	--	--	--	--	Œdème périphérique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Pharyngite Rhinite	Bronchite Sinusite	--	--	--
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée Vomissements Nausées Douleur abdominale Constipation Flatulences Polype de glande fundique (bénin)	Dyspepsie Bouche sèche Éructations	Gastrite Stomatite Troubles du goût	--	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	--	--	Hépatite Ictère Encéphalopathie hépatique ³	--	--

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	--	Éruption cutanée Erythème ²	Prurit Transpiration Réactions bulleuses ²	Érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)	Lupus érythémateux cutané subaiguë ⁴
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	Douleur non spécifique Douleur au dos	Myalgie Crampes aux jambes Arthralgie Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale ⁴	--	--	--
Troubles rénaux et urinaires	--	Infection des voies urinaires	Néphrite interstitielle	--	--
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	--	--	--	--	Gynécomastie
Troubles généraux et conditions au site d'administrati	Asthénie Syndrome grippal	Douleur thoracique Frissons	--	--	--

on		Pyrexie			
Démarche diagnostique		Enzymes hépatiques accrues ³	Gain de poids	--	--

4.9 Surdosage

Les données recueillies à ce jour sur les surdoses délibérées ou accidentelles sont limitées. L'exposition maximale établie n'a pas dépassé 60 mg deux fois par jour, ou 160 mg une fois par jour. Les effets sont généralement minimes, représentent le profil des effets indésirables connus et sont réversibles sans autre intervention médicale. On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le rabéprazole sodique est fortement lié aux protéines et par conséquent, il n'est pas dialysable. Le traitement doit être symptomatique, comme dans tous les cas de surdose, et il faut recourir à des mesures de soutien générales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments pour l'ulcère gastroduodénal et le reflux gastro-œsophagien (RGO), inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02B C04

Le rabéprazole sodique appartient aux composés de la classe des antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne présentent pas de propriétés anticholinergiques ou d'antagonistes de l'histamine H₂, mais suppriment la sécrétion d'acide gastrique par l'inhibition spécifique de l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase (la pompe à acide ou à protons). L'effet est lié à la dose et entraîne une inhibition de la sécrétion acide basale et stimulée, sans égard au stimulus. Comme l'indiquent les études chez l'animal, le rabéprazole sodique disparaît rapidement du plasma et de la muqueuse gastrique après administration. Étant une base faible, le rabéprazole est rapidement absorbé après l'administration de toutes les doses et il se trouve concentré dans le milieu acide des cellules pariétales. Le rabéprazole est transformé en la forme sulfénamide active par protonation et il réagit ensuite avec les cystéines disponibles sur la pompe à protons.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Activités antisécrétoires

Après administration orale d'une dose de 20 mg de rabéprazole sodique, un effet antisécrétoire apparaît dans l'heure suivant l'administration, l'effet maximal étant atteint dans les 2 à 4 heures. L'inhibition de la sécrétion acide basale et stimulée par l'alimentation est de 69 % et 82 %, respectivement, 23 heures après la première dose de rabéprazole sodique, et la durée de l'inhibition dure jusqu'à 48 heures. L'effet inhibiteur du rabéprazole sodique sur la sécrétion acide augmente légèrement lors de l'administration répétée d'une dose quotidienne unique, atteignant l'inhibition à l'état d'équilibre après 3 jours. L'activité sécrétoire se normalise en 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

Une baisse de l'acidité gastrique, quelqu'en soit la cause y compris la prise d'IPP, entraîne une augmentation de la numération gastrique de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par les IPP est susceptible d'augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile.

Effets de la gastrinémie

Dans les études cliniques, les patients étaient traités une fois par jour avec 10 ou 20 mg de rabéprazole sodique, pendant une durée maximale de 43 mois. Les taux de gastrine sérique ont augmenté au cours des 2 à 8 premières semaines, ce qui montre les effets inhibiteurs sur la sécrétion acide, et sont restés stables pendant la poursuite du traitement. Les valeurs de la gastrine sont revenues aux niveaux initiaux, généralement dans les 1 à 2 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. Le taux de CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'IPP devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Des biopsies gastriques humaines pratiquées sur l'antré et le fundus de 500 patients ayant reçu un traitement par le rabéprazole pendant une période allant jusqu'à huit semaines n'ont permis de déceler aucune tendance particulière quant aux modifications histologiques des cellules ECL, le degré de gastrite, l'incidence de gastrite atrophique, la métaplasie intestinale ou la distribution de l'infection par *H. pylori*. Aucun changement significatif des résultats de départ n'a été observé chez plus de 250 patients suivis pendant 36 mois de traitement continu.

Autres effets

Le rabéprazole sodique n'a pas montré à ce jour d'effets systémiques sur le système nerveux central (SNC), les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Le rabéprazole sodique, administré par voie orale à raison de 20 mg pendant 2 semaines, n'a eu aucun effet sur la fonction thyroïdienne, le métabolisme des glucides ou les taux circulants de l'hormone parathyroïdienne, du cortisol, des œstrogènes, de la testostérone, de la prolactine, de la cholécystokinine, de la sécrétine, du glucagon, de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH), de la rénine, de l'aldostérone ou de l'hormone somatotrophine.

Selon des études menées chez des sujets sains, le rabéprazole sodique ne présente pas d'interactions cliniquement significatives avec l'amoxicilline. Le rabéprazole sodique n'a pas d'effet défavorable sur les concentrations plasmatiques de l'amoxicilline ou de la clarithromycine lorsqu'il est administré en association dans le but d'éradiquer l'infection par *H. pylori* dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de 20 mg de rabéprazole, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du rabéprazole sont atteintes entre 2,0 et 5,0 heures (T_{max}). La C_{max} et l'ASC du rabéprazole augmentent de façon linéaire sur une gamme de doses orales de 10 mg à 40 mg. Aucune accumulation importante n'est observée lorsque des doses de 10 à 40 mg sont administrées toutes les 24 heures ; la pharmacocinétique du rabéprazole n'est pas modifiée par l'administration de doses multiples. La demi-vie plasmatique est comprise entre 1 et 2 heures.

Absorption et Distribution :

La biodisponibilité absolue du rabéprazole est de 100 %. Le rabéprazole est lié à 96,3 % aux protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme

Le rabéprazole est largement métabolisé. Le thioéther et la sulfone sont les principaux métabolites mesurés dans le plasma humain. Ces métabolites ne semblent pas avoir une activité antisécrétoire importante. Le rabéprazole est métabolisé, comme le démontrent des études in vitro, dans le foie principalement par le CYP450 3A (CYP3A) en un métabolite sulfone et par le CYP450 2C19 (CYP2C19) en desméthylrabéprazole. Le métabolite thioéther est formé de manière non enzymatique par réduction du rabéprazole. Le CYP2C19 présente un polymorphisme génétique connu en raison de sa déficience dans certaines sous-populations (par exemple, 3-5 % des Caucasiens et 17-20 % des Asiatiques). La métabolisation du rabéprazole est lente dans ces sous-populations ; par conséquent, elles sont considérées comme de faibles métaboliseurs du médicament.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg de rabéprazole marqué au ^{14}C , environ 90 % du médicament a été éliminé dans l'urine, principalement sous forme d'acide thioéther carboxylique, de son glucuronide et de ses métabolites d'acide mercapturique. La dose restante a été récupérée dans les fèces. La récupération totale de la radioactivité était de 99,8 %. On n'a pas retrouvé de rabéprazole inchangé dans les urines ou les fèces.

Populations Particulières

Gériatrie : Après administration orale de 20 mg de rabéprazole une fois par jour pendant 7 jours chez 20 sujets âgés en bonne santé, on a constaté que les valeurs de l'ASC ont approximativement doublé et que la C_{max} a augmenté de 60 % par rapport aux valeurs d'un groupe témoin parallèle plus jeune. Il n'y avait aucun signe d'accumulation médicamenteuse après une administration unique quotidienne.

Pédiatrie : La pharmacocinétique du rabéprazole chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Sexe et groupe ethnique : Dans les analyses adaptées à la masse corporelle et à la taille, la pharmacocinétique du rabéprazole n'a montré aucune différence cliniquement significative entre les sujets masculins et féminins. Dans les études utilisant différentes formulations de rabéprazole, les valeurs de l'ASC $_{0-\infty}$ chez les hommes japonais en bonne santé étaient environ 50 à 60 % plus élevées que les valeurs dérivées des données regroupées provenant d'hommes en bonne santé aux États-Unis.

Insuffisance Rénale : Chez 10 patients atteints d'insuffisance rénale terminale stable nécessitant une hémodialyse d'entretien (clairance de la créatinine : 2), aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du rabéprazole après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg, par rapport à 10 volontaires sains.

Insuffisance Hépatique : Dans une étude à dose unique menée sur 10 patients atteints de cirrhose hépatique chronique compensée légère à modérée ayant reçu une dose de 20 mg de rabéprazole, on a constaté le doublement approximatif de l'ASC $_{0-24}$, une demi-vie d'élimination de 2 à 3 fois plus élevée et une diminution de moins de la moitié de la clairance corporelle totale par rapport aux valeurs obtenues chez des hommes sains.

Les valeurs de l'ASC $_{0-\infty}$ et de la C_{max} dans une étude à doses multiples menée chez 12 patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée ayant reçu 20 mg de rabéprazole une fois par jour pendant 8 jours, ont augmenté d'environ 20 % par rapport aux valeurs obtenues chez des sujets sains appariés par l'âge et le sexe. Cette augmentation n'était pas statistiquement significative. Il n'existe pas d'information sur le comportement du rabéprazole chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme qui rend les préoccupations relatives à la sécurité

humaine négligeables au regard des données animales. Les études sur la mutagénicité présentent des résultats équivoques. Les tests effectués sur une lignée cellulaire de lymphome chez la souris ont produit un résultat positif, mais les tests de micronucléus in vivo et de réparation de l'ADN in vivo et in vitro ont été négatifs. Les études de cancérogénicité ne relèvent aucun danger particulier pour les humains.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbonate de sodium BP
Mannitol BP (apyrogène)
Hydroxyde de Sodium BP
Eau pour injection BP

6.2 Incompatibilités

Non disponible

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une masse lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé remplie dans des flacons tubulaires ambree de 10 ml, un tel flacon est emballé dans un carton avec une notice et une ampoule de 10 ml de chlorure de sodium injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non disponible

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SURE LE MARCHE(S)

Non disponible

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non disponible

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Nouvelle inscription