

RABEKAM 20

(Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)

10. Résumé des Caractéristiques du Produit**10.1 Noms de médicament : RABEKAM 20** (Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)**10.2 Composition qualitative et quantitative :**

Chaque comprimé à enrobage entérique contient :

Rabéprazole sodique BP.....20 mg

Excipients.....QS

Colorants approuvés sont utilisée.

N° de Série	Ingrédients	Spécification	Libellé de l'étiquette / Comprimé (En mg)	Excédents ajoutés (En %)	Qté. / Comprimé (En mg)	Raison de la fonction
a)	Mélange à sec					
1.	Lactose Monohydrate	BP	ND	ND	90,88	Diluant
2.	Amidon de maïs	BP	ND	ND	94,18	Diluant
b)	Lieur					
3.	Amidon de maïs	BP	ND	ND	8,00	Lieur
4.	Eau purifiée	BP	ND	ND	---	Véhicule
c)	Lubrification					
5.	Rabéprazole sodique hydraté équivalent au rabéprazole sodique	BP	20,00	ND	20,94	Médicament
6.	Stéarate de magnésium	BP	ND	ND	4,00	Lubrifiant
7.	Croscarmellose sodique	BP	ND	ND	5,00	Lubrifiant
8.	Silice colloïdale anhydre	BP	ND	ND	2,00	Désintégrant
Poids moyen d'un comprimé non enrobé (en mg)					225,00	
c)	Enrobage					
9.	Instacoat EN Sper II Marron	Interne	ND	ND	20,00	Colorant
10.	Eau purifiée	BP	ND	ND	---	Véhicule
Poids moyen d'un comprimé à enrobage entérique (en mg)					245,00	

10.3 Forme pharmaceutique : Comprimé à enrobage entérique

Description: Comprimé à enrobage entérique de couleur rouge brique, rond, biconvexe, lisses des deux côtés.

10.4 Données cliniques**10.4.1 Indications thérapeutiques**

RABEKAM 20 (Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg) est indiqué pour le traitement de :

- Ulcère duodéal actif
- Ulcère gastrique bénin actif
- Reflux gastro-œsophagien (RGO) érosif ou ulcératif symptomatique.
- Prise en charge à long terme du reflux gastro-œsophagien (entretien du RGO)
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère (RGO sévère)
- Syndrome de Zollinger-Ellison

RABEKAM 20

(Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)



10.4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes / personnes âgées

Ulcère duodénal actif et ulcère gastrique bénin actif : La dose orale recommandée en cas d'ulcère duodénal actif et d'ulcère gastrique bénin actif est de 20 mg une fois par jour, le matin.

La plupart des patients présentant un ulcère duodénal actif guérissent dans les quatre semaines. Cependant, quelques patients peuvent avoir besoin de quatre semaines supplémentaires de traitement pour être guéris. La plupart des patients présentant un ulcère gastrique bénin actif guérissent dans les six semaines. Cependant, quelques patients peuvent encore avoir besoin de six semaines supplémentaires de traitement pour être guéris.

Reflux gastro-œsophagien (RGO) érosif ou ulcératif : La dose orale recommandée pour cette condition est de 20 mg une fois par jour pendant quatre à huit semaines.

Prise en charge à long terme du reflux gastro-œsophagien (entretien du RGO) : Pour la prise en charge à long terme, une dose d'entretien de 20 mg ou 10 mg de Rabéprazole une fois par jour peut être utilisée en fonction de la réponse du patient.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère (RGO symptomatique) : 10 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si le contrôle des symptômes n'a pas été obtenu pendant quatre semaines, le patient doit être examiné davantage. Une fois les symptômes résolus, le contrôle subséquent des symptômes peut être obtenu en utilisant un schéma sur demande à base de 10 mg une fois par jour, au besoin.

Syndrome de Zollinger - Ellison : La dose de départ recommandée pour les adultes est de 60 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 120 mg/jour en fonction des besoins individuels du patient. Des doses uniques allant jusqu'à 100 mg/jour peuvent être administrées. La dose de 120 mg peut nécessiter des doses divisées, 60 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est cliniquement indiqué.

Éradication d'*H. pylori* : Les patients souffrant d'une infection à *H. pylori* doivent être traités par un traitement d'éradication. Il est recommandé d'administrer la combinaison suivante pendant 7 jours.

Rabéprazole 20 mg deux fois par jour + clarithromycine 500 mg deux fois par jour et amoxicilline 1 g deux fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Voir la rubrique 10.4.4 concernant l'utilisation des comprimés de Rabéprazole dans le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Population pédiatrique

L'utilisation des comprimés de rabéprazole n'est pas recommandée chez les enfants en raison du manque de données sur l'efficacité et la sécurité.

Mode d'administration

Pour les indications nécessitant un traitement unique, les comprimés de Rabéprazole doivent être pris le matin, avant de manger. Bien qu'il ait été démontré que ni le moment de la journée ni la prise de nourriture n'ont d'effet sur l'activité du rabéprazole sodique, ce schéma facilitera l'observance du traitement.

Les patients doivent être avertis que les comprimés de Rabéprazole ne doivent pas être mâchés ou écrasés, mais doivent être avalés entiers.

10.4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients indiqués dans la rubrique 10.6.1
- Grossesse (voir rubrique 10.4.6).
- Allaitement (voir rubrique 10.4.6).

10.4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières

La réponse symptomatique au traitement par rabéprazole sodique n'exclut pas la présence d'une tumeur maligne gastrique ou œsophagienne et, par conséquent, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant de commencer le traitement par Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg.

Les patients sous traitement à long terme (en particulier ceux qui sont traités pendant plus d'un an) doivent être surveillés régulièrement.

Un risque de réactions d'hypersensibilité croisée avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des benzimidazoles substitués ne peut être exclu.

Les patients doivent être avertis que les Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg ne doivent pas être mâchés ou écrasés, mais doivent être avalés entiers.

Population pédiatrique

L'utilisation de Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg n'est pas recommandée chez les enfants en raison du manque de données sur l'efficacité et la sécurité.

Il y a eu des rapports post-commercialisation de dyscrasies sanguines (thrombocytopénie et neutropénie). Dans la majorité des cas où une autre étiologie ne peut être identifiée, les effets n'étaient pas compliqués et se sont résolus à l'arrêt du rabéprazole.

Des anomalies des enzymes hépatiques ont été observées lors des essais cliniques et ont également été rapportées depuis l'autorisation de mise sur le marché. Dans la majorité des cas où une autre étiologie ne peut être identifiée, les effets n'étaient pas compliqués et se sont résolus à l'arrêt du rabéprazole.

Aucune preuve de problèmes significatifs de sécurité liés au médicament n'a été observée dans une étude de patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée par rapport à des témoins normaux appariés selon l'âge et le sexe. Cependant, en l'absence de données cliniques sur l'utilisation du rabéprazole dans le traitement des patients présentant une dysfonction hépatique sévère, il est recommandé au prescripteur de faire preuve de prudence lors de l'initiation du traitement par Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg chez ces patients.

La co-administration d'atazanavir et de rabéprazole n'est pas recommandée (voir rubrique 10.4.5).

Le traitement par des IPP, y compris le rabéprazole, peut possiblement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile (voir rubrique 10.5.1).

Hypomagnésémie

RABEKAM 20

(Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)



Une hypomagnésémie grave a été rapportée chez des patients traités par des IPP tels que le rabéprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. De graves manifestations d'hypomagnésémie telles qu'une fatigue, une tétanie, un délire, des convulsions, des étourdissements et une arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent commencer de manière insidieuse et être négligées. Chez les patients les plus affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après le remplacement de magnésium et l'arrêt du traitement par IPP.

Pour les patients qui doivent suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent provoquer une hypomagnésémie (p.ex., diurétiques), les professionnels de la santé devraient envisager de mesurer le taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à des fortes doses et pendant de longues durées (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose devraient recevoir des soins conformément aux directives cliniques actuelles et ils devraient avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

Utilisation concomitante de rabéprazole et de méthotrexate

La littérature suggère que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à forte dose ; voir les renseignements thérapeutiques du méthotrexate) peut élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, entraînant éventuellement des toxicités liées au méthotrexate. Lors de l'administration d'une forte dose de méthotrexate, il faut envisager un retrait temporaire de l'IPP chez certains patients.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Le Rabéprazole Sodique, comme tous les médicaments qui bloquent les acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypohydrie ou l'achlorhydrie. Cela devrait être pris en considération chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque d'absorption réduite de vitamine B12 lors d'un traitement à long terme ou si des symptômes cliniques sont observés.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les IPP sont associés à des cas très rares de LECS. Si des lésions se produisent, en particulier sur les zones de la peau exposées au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient devrait consulter rapidement un médecin et le professionnel de la santé devrait envisager d'arrêter le traitement par Rabéprazole. Un LECS se produisant après un traitement antérieur avec un IPP peut augmenter le risque de LECS se produisant avec d'autres IPP.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les examens des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Comprimés Gastro-résistants de Rabéprazole 10 mg doit être arrêté au moins 5 jours avant les mesures de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus aux valeurs de référence après la mesure initiale, il faut répéter les mesures 14 jours après l'arrêt du traitement par l'IPP.

10.4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions

Le rabéprazole sodique produit une inhibition profonde et durable de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction avec des composés dont l'absorption dépend du pH peut se produire. La co-administration de rabéprazole sodique et de kétoconazole ou d'itraconazole peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de l'antifongique. Par conséquent, chaque patient peut devoir être surveillé afin de déterminer si un ajustement posologique est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole sont pris en concomitance avec le rabéprazole.

Dans les essais cliniques, des antiacides ont été utilisés en concomitance avec du rabéprazole et, dans une étude spécifique d'interaction entre les médicaments, aucune interaction avec des antiacides liquides n'a été observée.

La co-administration d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg avec de l'oméprazole (40 mg une fois par jour) ou d'atazanavir 400 mg avec du lansoprazole (60 mg une fois par jour) à des volontaires en bonne santé a entraîné une réduction considérable de l'exposition à l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir dépend du pH. Bien que non étudié, des résultats similaires sont attendus avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, les IPP, y compris le rabéprazole, ne doivent pas être co-administrés avec de l'atazanavir (voir rubrique 10.4.4).

Méthotrexate

Des rapports de cas, des études pharmacocinétiques de population publiées et des analyses rétrospectives suggèrent que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à une dose élevée ; voir les renseignements thérapeutiques du méthotrexate) peut élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite l'hydroxyméthotrexate. Cependant, aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée.

10.4.6 Effets sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur la sécurité du rabéprazole pendant la grossesse humaine. Les études de reproduction réalisées chez des rats et des lapins n'ont révélé aucune preuve d'altération de la fertilité ou d'atteinte au fœtus due au rabéprazole sodique, bien qu'un faible transfert fœto-placentaire se produit chez les rats. Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg est 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 effectuée chez des femmes allaitantes. Le rabéprazole sodique est cependant excrété dans les sécrétions mammaires des rates. Par conséquent, Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

10.4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base des propriétés pharmacodynamiques et du profil des effets indésirables, il est probable que Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg entraîne une altération des performances de conduite ou compromette l'aptitude à utiliser des machines. Cependant, si la vigilance est altérée par la somnolence, il est recommandé d'éviter de conduire et d'utiliser des machines complexes.

10.4.8 Effets indésirables

RABEKAM 20

(Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques contrôlés avec le rabéprazole étaient : mal de tête, diarrhée, douleurs abdominales, asthénie, flatulence, éruptions cutanées et sécheresse buccale. La majorité des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques étaient d'intensité légère ou modérée et de nature transitoire.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de système organique	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection				
Troubles hématologiques et du système lymphatique			Neutropénie Leucopénie Thrombocytopénie Leucocytose		
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		Hyponatrémie Hypomagnésémie
Troubles psychiatriques	Insomnie	Nervosité	Dépression		Confusion
Troubles du système nerveux	Mal de tête Étourdissements	Somnolence			
Troubles oculaires			Trouble visuel		
Troubles vasculaires					Œdème périphérique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Pharyngite Rhinite	Bronchite Sinusite			
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhées Vomissements Nausées Douleurs abdominales Constipation Flatulence	Dyspepsie Sécheresse buccale Éructation	Gastrite Stomatite Altération du goût		Colite microscopique

	Polypes des glandes fundiques (bénignes)				
Troubles hépatobiliaires			Hépatite Jaunisse Encéphalopathie hépatique		
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée Érythème	Prurit Transpiration Réactions bulleuses	Érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens–Johnson (SJS)	Lupus érythémateux cutané subaigu
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Douleur non spécifique Mal de dos	Myalgie Crampes dans les jambes Arthralgie Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale			
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'administration	Asthénie Syndrome pseudo-grippal	Douleur thoracique Frissons Pyrexie			
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques	Augmentation de poids		

10.4.9 Surdosage et traitement des intoxications

L'expérience acquise à ce jour en matière de surdosage délibéré ou accidentel est limitée. 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, représentatifs du profil des effets indésirables connus et réversibles sans intervention médicale supplémentaire. Aucun antidote particulier n'est connu. Le rabéprazole sodique est considérablement lié aux protéines et, par conséquent, n'est pas dialysable. Comme dans tous les cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures de soutien générales doivent être utilisées.

10.5 Propriétés pharmacologiques

10.5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le rabéprazole sodique appartient à la classe des composés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne présentent pas de propriétés anticholinergiques ou 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 l'inhibition de la sécrétion d'acide basale et stimulée indépendamment du stimulus. Les études sur les animaux indiquent qu'après son administration, le rabéprazole sodique disparaît rapidement du plasma et de la muqueuse gastrique. En tant que base faible, le rabéprazole est rapidement absorbé après toutes les doses et est concentré dans l'environnement acide des cellules pariétales. Le rabéprazole est converti en la forme sulfénamide active par protonation et il réagit ensuite avec les cystéines disponibles sur la pompe à protons.

Efficacité et sécurité cliniques

Activité anti-sécrétoire : Après l'administration orale d'une dose de rabéprazole sodique de 20 mg, le début de l'effet antisécrétoire apparaît en moins d'une heure et l'effet maximum apparaît en deux à quatre heures. L'inhibition de la sécrétion acide basale et stimulée par la nourriture 23 heures après la première dose de rabéprazole sodique est de 69% et 82% respectivement et la durée de l'inhibition dure jusqu'à 48 heures. L'effet inhibiteur du rabéprazole sodique sur la sécrétion d'acide augmente légèrement en cas d'administration quotidienne répétée, atteignant une inhibition à l'état d'équilibre après trois jours. Lorsque le médicament est arrêté, l'activité sécrétoire se normalise sur 2 à 3 jours.

La diminution de l'acidité gastrique due à tout moyen, y compris les IPP tels que le rabéprazole, augmente la numération de bactéries qui sont normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par des IPP peut possiblement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile.

Effets sur la gastrine sérique : Dans les études cliniques, les patients ont été traités une fois par jour avec 10 ou 20 mg de rabéprazole sodique, pendant une durée maximale de 43 mois. Les taux sériques de gastrine ont augmenté pendant les 2 à 8 premières semaines, reflétant 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 prétraitement, généralement 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Au cours du traitement avec des médicaments antisécrétoires, la gastrine sérique augmente en réponse à la diminution de la sécrétion d'acide. Aussi, la CgA augmente en raison de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les examens des tumeurs neuroendocrines.

Les preuves publiées disponibles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de la CgA. Ceci est pour permettre aux taux de CgA qui peuvent être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir à la valeur de référence.

Les échantillons de biopsie gastrique humaine provenant de l'antré et du fond de plus de 500 patients recevant du rabéprazole ou un traitement de comparaison pendant une période allant jusqu'à 8 semaines n'ont pas permis de détecter de changements dans l'histologie des cellules ECL, le degré de gastrite, l'incidence de gastrite atrophique, la métaplasie intestinale ou la distribution de l'infection par *H. pylori*. Chez plus de 250 patients suivis pendant 36 mois de traitement continu, aucun changement significatif des résultats présents au départ n'a été observé.

Autres effets : Les effets systémiques du rabéprazole sodique sur le SNC, les systèmes cardiovasculaire et respiratoire n'ont pas été observés à ce jour. 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 folliculostimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH), de la rénine, de l'aldostérone ou de l'hormone somatotrophique.

Les études sur des sujets en bonne santé ont montré que le rabéprazole sodique n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec l'amoxicilline. Le rabéprazole n'a pas d'influence négative sur les concentrations plasmatiques de l'amoxicilline ou de la clarithromycine lorsqu'elles sont co-administrées dans le but d'éradiquer l'infection par *H. pylori* dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.

10.5.2 Propriétés pharmacocinétiques (ADME)

Absorption

Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg est une formulation de comprimés de rabéprazole sodique à enrobage entérique. Cette présentation est nécessaire car le rabéprazole est labile aux acides. L'absorption du rabéprazole ne commence donc qu'après que le comprimé a quitté l'estomac. L'absorption est rapide et les concentrations plasmatiques maximales de rabéprazole sont atteintes environ 3,5 heures après l'administration d'une dose de 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du rabéprazole et l'ASC sont linéaires sur la gamme posologique de 10 mg à 40 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de 20 mg (par rapport à une administration intraveineuse) est d'environ 52%, en grande partie à cause du métabolisme pré-systémique. De plus, la biodisponibilité ne semble pas augmenter lors d'une administration répétée. Chez les sujets en bonne santé, la demi-vie plasmatique est d'environ une heure (intervalle de 0,7 à 1,5 heure), et la clairance corporelle totale est estimée à 283 ± 98 ml/min. Il n'y a aucune interaction cliniquement pertinente avec la nourriture. Ni la nourriture ni le moment de la journée où le traitement est administré n'affectent l'absorption du rabéprazole sodique.

Distribution

Le rabéprazole est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 97 %.

Biotransformation et élimination

Le rabéprazole sodique, comme d'autres membres de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), est métabolisé par le système hépatique du cytochrome P450 (CYP450) de

RABEKAM 20

(Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)



métabolisation des médicaments. Des études in vitro avec des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le rabéprazole sodique est métabolisé par les isoenzymes du CYP450 (CYP2C19 et CYP3A4). Dans ces études, aux concentrations plasmatiques humaines attendues, le rabéprazole n'induit ni n'inhibe le CYP3A4 ; et bien que les études in vitro ne soient pas toujours prédictives du statut in vivo, ces résultats indiquent qu'aucune interaction n'est attendue entre le rabéprazole et la ciclosporine. Chez les humains, le thioéther (M1) et l'acide carboxylique (M6) sont les principaux métabolites plasmatiques avec la sulfone (M2), le desméthyl-thioéther (M4) et le conjugué de l'acide mercapturique (M5) qui sont des métabolites mineurs observés à des niveaux plus faibles. Seul le métabolite desméthyl (M3) présente une petite activité antisécrétoire, mais il n'est pas présent dans le plasma.

Après une dose orale unique de 20 mg de rabéprazole sodique marqué au ^{14}C , aucun médicament inchangé n'a été excrété dans l'urine. Environ 90% de la dose a été éliminée dans l'urine principalement sous forme des deux métabolites : un conjugué de l'acide mercapturique (M5) et un acide carboxylique (M6), plus deux métabolites inconnus. Le reste de la dose a été récupéré dans les selles.

Sexe

Après un ajustement en fonction de la masse corporelle et de la taille, il n'y a aucune différence significative entre les sexes dans les paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole.

Dysfonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale stable nécessitant une hémodialyse d'entretien (clairance de la créatinine de 5 ml/min/1,73 m²), la disposition du rabéprazole a été très similaire à celle observée chez des volontaires en bonne santé. L'ASC et la C_{max} chez ces patients étaient inférieures d'environ 35% aux paramètres correspondants chez les volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne du rabéprazole était de 0,82 heure chez les volontaires en bonne santé, de 0,95 heure chez les patients pendant l'hémodialyse et de 3,6 heures après la dialyse. La clairance du médicament chez les patients présentant une maladie rénale nécessitant une hémodialyse d'entretien était environ deux fois plus élevée que chez les volontaires en bonne santé.

Dysfonction hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole à des patients présentant une insuffisance hépatique chronique légère à modérée, l'ASC a doublé et la demi-vie du rabéprazole a augmenté de 2 ou 3 fois par rapport à celles observées chez les volontaires en bonne santé. Cependant, après une dose quotidienne de 20 mg pendant 7 jours, l'ASC n'a augmenté que de 1,5 et la C_{max} de 1,2. La demi-vie du rabéprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique était de 12,3 heures par rapport à 2,1 heures chez les volontaires en bonne santé. La réponse pharmacodynamique (contrôle du pH gastrique) dans les deux groupes était cliniquement comparable.

Personnes âgées

L'élimination du rabéprazole a été quelque peu diminuée chez les personnes âgées. Après 7 jours d'administration quotidienne de 20 mg de rabéprazole sodique, l'ASC a approximativement doublé, la C_{max} a augmenté de 60% et la t_{1/2} a augmenté d'environ 30% par rapport aux jeunes volontaires en bonne santé. Cependant, il n'y avait aucun signe d'accumulation de rabéprazole.

Polymorphisme du CYP2C19

Après l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg de rabéprazole pendant 7 jours, les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont présenté une ASC et une t_{1/2} qui étaient environ 1,9 et 1,6 fois supérieures aux paramètres correspondants chez les métaboliseurs extensifs, tandis que la C_{max} n'avait augmenté que de 40%.

10.5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez les humains pour que les préoccupations relatives à la sécurité humaine soient négligeables au regard des données animales.

Les études sur la mutagénicité ont donné des résultats équivoques. Les tests effectués sur une lignée cellulaire de lymphome de souris étaient positifs, 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 n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains.

10.6 Informations pharmaceutiques

10.6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, Amidon de maïs, Croscarmellose sodique, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium, Eau purifiée et Instacoat EN Sper II Marron

10.6.2 Incompatibilités

Sans objet

10.6.3 Durée de conservation: 36 mois

10.6.4 Précaution particulière pour la conservation

Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C. Garder tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants. Lire attentivement la notice avant l'utilisation.

10.6.5 Nature et contenu du récipient

Emballage primaire : 10 comprimés dans un blister ALU-ALU.

Emballage secondaire : 3 blisters sont emballés dans un carton imprimé avec une notice.

Emballage tertiaire : 10 cartons sont emballés sous film rétractable. 50 tels emballages sous film rétractable sont emballés dans un carton ondulé de 5 plis scellé par un ruban de PPBO et une bande de cerclage.

10.6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucun

10.7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

M/s. Impulse Pharma Pvt. Ltd.

J-201, J-202/1, MIDC Tarapur, Boisar,

Dist-Palghar 401 506, État de Maharashtra, Inde

N° de contact : + 91- 7770019750 / + 91- 7770019751

E-mail: regulatory@kamlagroup.co.in

Site web: www.kamlagroup.co.in

RABEKAM 20
(Comprimés de Rabéprazole Sodique 20 mg)



10.8 Numéro d'AMM
Nouvelle inscription

10.9 Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation
Nouvelle inscription

10.10 Date de mise à jour du texte
Nouvelle inscription