ANSM - Mis à jour le : 23/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RABEPRAZOLE SANDOZ 10 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 10 mg de rabéprazole sodique.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé gastro-résistant contient 0,71 mg de sodium (0,03 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé enrobé gastro-résistant, biconvexe, rond, de couleur rose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le rabéprazole est indiqué dans le traitement :

- de l'ulcère duodénal évolutif,
- de l'ulcère gastrique évolutif bénin,
- de l'œsophagite érosive ou ulcérative symptomatique par reflux gastro-œsophagien,
- d'entretien des œsophagites par reflux gastro-œsophagien,
- symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère,
- du syndrome de Zollinger Ellison.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte - Personne âgée

Ulcère duodénal évolutif, ulcère gastrique évolutif bénin :

La dose quotidienne recommandée pour le traitement de l'ulcère duodénal évolutif ou de l'ulcère gastrique évolutif bénin est de 20 mg par jour, en une prise, le matin.

La cicatrisation est obtenue chez la plupart des patients souffrant d'ulcère duodénal évolutif en maximum 4 semaines de traitement. Cependant, chez un petit nombre de patients il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires pour une cicatrisation complète. La cicatrisation est obtenue chez la plupart des patients souffrant d'ulcère gastrique évolutif bénin dans les 6 semaines de traitement.

Cependant, chez un petit nombre de patients, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 6 semaines supplémentaires pour une cicatrisation complète.

Œsophagite érosive ou ulcérative par reflux gastro-œsophagien :

La dose quotidienne recommandée pour le traitement de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien est de 20 mg par jour, en une prise, le matin pendant 4 à 8 semaines.

Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien :

Lors du traitement à long terme, la dose d'entretien est de 20 ou 10 mg par jour, en une prise, le matin, en fonction de la réponse du patient.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère :

10 mg par jour, en une prise, chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des examens complémentaires doivent être pratiqués.

Après résolution des symptômes, le contrôle des récidives symptomatiques peut être obtenu par la prise à la demande de rabéprazole une fois par jour en fonction des besoins.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :

La posologie initiale recommandée est de 60 mg de rabéprazole une fois par jour. Celle-ci peut être augmentée à 120 mg par jour en fonction des besoins du patient.

Des prises uniques quotidiennes de 100 mg de rabéprazole peuvent être administrées. Des posologies quotidiennes de 120 mg peuvent être réparties en 2 prises de 60 mg. Le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

Insuffisance rénale et hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Voir rubrique 4.4 pour l’utilisation de RABEPRAZOLE SANDOZ chez les patients souffrant d’insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

L'utilisation de rabéprazole n'est pas recommandée chez l'enfant, en raison de l'absence d'étude chez ces patients.

Mode d'administration

Dans les indications où le rabéprazole est administré en une prise par jour, le comprimé doit être absorbé le matin, avant le petit déjeuner. Bien que ni l'heure de la prise, ni l'alimentation n'aient une influence sur l'activité du rabéprazole sodique, ce schéma thérapeutique facilite l'observance.

Les patients doivent être avertis que les comprimés de rabéprazole, ne doivent pas être mâchés ou croqués mais doivent être avalés en entier.

4.3. Contre-indications

- RABEPRAZOLE SANDOZ est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

- RABEPRAZOLE SANDOZ est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l’allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une amélioration des symptômes lors du traitement par le rabéprazole sodique n'exclut pas la présence d'une pathologie maligne de l'œsophage ou de l'estomac ; en conséquence, toute possibilité de malignité des lésions doit être exclue avant le début du traitement par RABEPRAZOLE SANDOZ.

Une surveillance régulière doit être exercée lors du traitement à long terme (particulièrement chez les patients traités pendant plus d'un an).

Une réaction d'hypersensibilité croisée avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons ou les dérivés benzimidazolés ne peut pas être exclue. Les patients doivent être avertis que les comprimés de RABEPRAZOLE SANDOZ ne doivent pas être mâchés ou croqués mais doivent être avalés en entier.

Des anomalies du sang (thrombopénies et neutropénies) ont été rapportées depuis la mise sur le marché. Dans la plupart des cas où aucune étiologie n'a été identifiée, ces anomalies étaient non compliquées et se normalisaient à l'arrêt du traitement par rabéprazole.

Des anomalies des enzymes hépatiques ont été observées au cours des essais cliniques et rapportées depuis la mise sur le marché. Dans la plupart des cas où aucune autre étiologie n'a été identifiée, ces augmentations étaient non compliquées et se normalisaient à l'arrêt du traitement par rabéprazole.

Les études chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée n'ont pas révélé d'effets indésirables significatifs en relation avec le médicament, comparativement à des sujets sains de même âge et de même sexe. Cependant, en l'absence de données cliniques sur l'utilisation de rabéprazole chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, le prescripteur doit assurer une surveillance particulière lors de l'instauration du traitement par rabéprazole chez ces patients.

L'administration concomitante de RABEPRAZOLE SANDOZ et d’atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Il est possible que le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, dont RABEPRAZOLE SANDOZ, augmente le risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter* et *Clostridium difficile.*

Les inhibiteurs de la pompe à protons, notamment s’ils sont utilisés à hautes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent provoquer une augmentation modeste du risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale, notamment chez le sujet âgé ou en présence d’autres facteurs de risque connus. Les études observationnelles indiquent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation pourrait être due aux autres facteurs de risque. Les patients à risque d’ostéoporose doivent faire l’objet de soins conformément aux directives cliniques actuelles et recevoir un apport suffisant en vitamine D et calcium.

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que le rabéprazole, pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut comporter des manifestations graves, telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmie ventriculaire, mais leurs débuts peuvent être insidieux et ne pas attirer l'attention. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et l'arrêt de l'inhibiteur de la pompe à protons.

Chez les patients pour lesquels on prévoit un traitement prolongé, ou chez ceux qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (par ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons puis régulièrement pendant le traitement.

Utilisation concomitante de rabéprazole et de méthotrexate

Les données de la littérature suggèrent que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose ; se référer à l'information produit du méthotrexate) peut augmenter et prolonger les taux plasmatiques de méthotrexate et/ou de son métabolite, et entrainer une toxicité associée au méthotrexate. Lorsque le méthotrexate est administré à forte dose, une interruption temporaire de l'IPP peut être envisagée chez certains patients.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Comme tous les médicaments qui inhibent la sécrétion acide, le rabéprazole-sodium peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) à la suite d'une hypochlorhydrie ou d'une achlorhydrie. Cela doit être pris en compte en cas de traitement à long terme chez des patients dont les réserves corporelles en vitamine B12 sont réduites ou qui présentent des facteurs de risque pour une diminution de l'absorption de la vitamine B12, ou lorsque des symptômes cliniques correspondants sont observés.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter RABEPRAZOLE SANDOZ. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Atteinte rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTI) a été observée chez des patients prenant du rabéprazole. Cet effet indésirable peut survenir à tout moment durant la période de traitement par rabéprazole (voir rubrique 4.8). Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale. Le rabéprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement RABEPRAZOL SANDOZ doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Population pédiatrique

L'utilisation de RABEPRAZOLE SANDOZ n'est pas recommandée chez l'enfant, en raison du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

RABEPRAZOLE SANDOZ 10 mg, comprimé gastro-résistant contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé gastro-résistant, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le rabéprazole sodique produit une forte et durable inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction avec des produits dont l'absorption est dépendante du pH gastrique peut se produire. L'administration concomitante de rabéprazole sodique avec le kétoconazole ou l'itraconazole peut entraîner une diminution significative du taux plasmatique de ces antifongiques.

De ce fait, une surveillance des patients peut se révéler nécessaire lors de l'utilisation concomitante de kétoconazole ou d'itraconazole.

Lors des études cliniques, des antiacides ont été utilisés de façon concomitante avec le rabéprazole et une étude spécifique n'a pas montré d'interaction avec les antiacides en solution.

L'atazanavir 300 mg et le ritonavir 100 mg administrés en association avec l'oméprazole (40 mg en une prise par jour) ou l'atazanavir 400 mg avec le lansoprazole (60 mg par jour), chez des volontaires sains, ont entraîné une diminution importante de l'exposition à l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir est pH dépendant. Bien que non étudiés, des résultats similaires sont attendus avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les IPPs, dont le rabéprazole, ne doivent donc pas être administrés en association avec l'atazanavir (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

Des rapports de cas, des études publiées de pharmacocinétique de population et des analyses rétrospectives suggèrent que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose ; se référer à l'information produit du méthotrexate) peut augmenter et prolonger les taux plasmatiques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate. Cependant, aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec le méthotrexate et les IPP.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques relatives à la sécurité d'emploi du rabéprazole lors de la grossesse. Les études de reproduction chez le rat et chez le lapin n'ont apporté aucune preuve de diminution de la fertilité ou de risque pour le fœtus attribuable au rabéprazole sodique, en dépit d'un faible passage fœto-placentaire chez le rat.

RABEPRAZOLE SANDOZ est contre-indiqué au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel du rabéprazole sodique n'est pas documentée. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. Le rabéprazole sodique est excrété dans le lait chez la rate.

En conséquence, RABEPRAZOLE SANDOZ ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

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

Du fait de ses propriétés pharmacodynamiques et de son profil d'effets secondaires, il est improbable que RABEPRAZOLE SANDOZ puisse modifier l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines.

Cependant si l'attention du patient est réduite du fait de somnolence il est recommandé d'éviter la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables les plus souvent rapportés au cours d'études cliniques avec du rabéprazole ont été: céphalées, diarrhées, douleur abdominale, asthénie, flatulence, rash et sécheresse de la bouche.

La majorité des évènements indésirables expérimentés lors d'études cliniques étaient d'une intensité faible ou modérée et de type transitoire.

Les évènements indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et lors du suivi de post-marketing.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000), très rare (1/10 000), indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquent : infections.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : neutropénie, leucopénie, thrombopénie, leucocytose.

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité [1,2].

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : anorexie.

Indéterminé : hyponatrémie, hypomagnésémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie.

Peu fréquent : nervosité.

Rare : dépression.

Indéterminé : confusion.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, étourdissements.

Peu fréquent : somnolence.

Affections oculaires

Rare : troubles de la vision.

Affections vasculaires

Indéterminé : œdème périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux, pharyngite, rhinite.

Peu fréquent : bronchite, sinusite.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale, constipation, météorisme, polypes des glandes fundiques (bénins).

Peu fréquent : dyspepsie, sécheresse de la bouche, éructation.

Rare : gastrite, stomatite, dysgueusie.

Indéterminé : colite microscopique.

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite, ictère, encéphalopathie hépatique[3].

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : rash, érythème[2]

Rare : prurit, sueur, réactions bulleuses[2].

Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell.

Indéterminé : lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : douleurs non spécifiques, douleurs dorsales.

Peu fréquent : myalgies, crampes des membres inférieurs, arthralgie, fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : infection urinaire.

Rare : néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale).

Affections des organes de reproduction et du sein

Indéterminé : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, syndrome pseudo-grippal.

Peu fréquent : douleur thoracique, frissons, pyrexie.

Investigations

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.

Rare : prise de poids.

[1] Y compris œdème de la face, hypotension et dyspnée.

[2] Les érythèmes, les réactions bulleuses et les réactions d'hypersensibilité ont généralement disparu après arrêt du traitement.

[3] Il a été rapporté de rares cas d'encéphalopathie hépatique chez des patients souffrant de cirrhose. Chez les patients souffrant de dysfonctionnements hépatiques sévères, il est recommandé au prescripteur d'exercer une surveillance accrue lors de l'instauration d'un traitement par rabéprazole (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience en cas de surdosage intentionnel ou accidentel est limitée à ce jour. Les doses maximales ingérées n'ont pas dépassé 60 mg deux fois par jour ou 160 mg une fois par jour. Les effets sont généralement minimes, en accord avec le profil des évènements secondaires connus, et sont réversibles sans intervention spécifique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. Le rabéprazole sodique est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas aisément dialysable. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Appareil digestif et métabolisme, médicaments en cas d'ulcère peptique et de reflux gastro-oesophagien pathologique (RGOP), Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC04.

Mécanisme d'action

Le rabéprazole sodique appartient à la classe des produits anti-sécrétoires, dérivés des benzimidazolés, qui ne possèdent pas de propriétés anticholinergiques ou antagonistes histaminiques de type H2, mais agissent en supprimant la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique de l'enzyme H^+/K^+-ATPase (la pompe à protons ou à acides). Cet effet est dose-dépendant et conduit, quel que soit le stimulus, à une inhibition des sécrétions basale et stimulée. Les études chez l'animal indiquent que, après son administration, le rabéprazole sodique disparaît rapidement à la fois du flux sanguin et de la muqueuse gastrique. Comme toute base faible, le rabéprazole est rapidement absorbé quelle que soit la dose et se concentre dans l'environnement acide des cellules pariétales. Le rabéprazole est converti en dérivé sulfamide actif par protonation, dérivé qui réagit avec les radicaux cystéinés disponibles au niveau de la pompe à protons.

Activité anti-sécrétoire

Après administration orale d'une dose de 20 mg de rabéprazole sodique le début de l'effet anti-sécrétoire se produit dans l'heure, il est maximum en 2 à 4 heures. Vingt-trois heures après la

première prise de rabéprazole sodique, l'inhibition des sécrétions, basale et stimulée par l'absorption de nourriture, est respectivement de 69 % et de 82 %, et l'effet se prolonge jusqu'à 48 heures. L'activité inhibitrice du rabéprazole sodique sur la sécrétion acide augmente légèrement en cas d'administration quotidienne répétée, atteignant un état d'équilibre inhibiteur après 3 jours. A l'arrêt du traitement, l'activité sécrétoire se normalise en 2 à 3 jours.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause, y compris par les inhibiteurs de la pompe à protons tels que rabéprazole, augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Il est possible qu'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons puisse augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que *Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile.*

Effets sur la gastrine sérique

Lors des études cliniques les patients ont été traités par 10 à 20 mg de rabéprazole sodique, en prise unique quotidienne, pendant une durée allant jusqu'à 43 mois. Les concentrations de gastrine sérique ont augmenté durant les 2 à 8 premières semaines, reflétant l'activité inhibitrice sur la sécrétion acide ; elles sont restées stables au cours du traitement d'entretien. Les valeurs de gastrine sérique sont retournées aux valeurs de pré-traitement, en règle générale, 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Des prélèvements obtenus par biopsie d'estomac humain provenant de l'antre et du fundus chez plus de 500 patients traités par rabéprazole sodique ou comparateur sur une durée allant jusqu'à 8 semaines n'ont pas permis de déceler de modifications de l'histologie des cellules ECL, du degré de gastrite, de l'incidence des atrophies gastriques, ni de métaplasies intestinales. Chez plus de 250 patients, suivis pendant 36 mois en traitement continu, il n'a pas été noté de changements significatifs par rapport aux données initiales.

Autres effets

Aucun effet systémique du rabéprazole sodique sur le SNC, le système cardiovasculaire ou respiratoire n'a été identifié à ce jour. Le rabéprazole sodique administré à la dose orale de 20 mg pendant 2 semaines est sans effet sur la fonction thyroïdienne, le métabolisme des hydrates de carbone, ou les taux circulants de l'hormone parathyroïdienne, du cortisol, des œstrogènes, de la testostérone, de la prolactine, de la cholecystokinine, de la sécrétine, du glucagon, de la FSH, de la LH, de la rénine, de l'aldostérone ou de l'hormone somatotrope.

Les études chez les sujets sains ont montré l'absence d'interaction cliniquement significative entre le rabéprazole sodique et l'amoxicilline. Le rabéprazole n'induit pas de modification des concentrations plasmatiques d'amoxicilline ou de clarithromycine.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente 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'inhibiteurs de la pompe à protons 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

RABEPRAZOLE SANDOZ est un comprimé enrobé, gastro-résistant à base de rabéprazole sodique.

Cette formulation est rendue nécessaire par le caractère instable du rabéprazole en milieu acide. En conséquence, l'absorption du rabéprazole ne débute qu'après que le comprimé ait quitté l'estomac.

L'absorption est rapide conduisant à une concentration plasmatique maximale en 3,5 heures environ après l'administration d'une dose de 20 mg. Entre 10 et 40 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de rabéprazole et l'aire sous la courbe (ASC) varient de façon linéaire en fonction de la dose. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de 20 mg (par rapport à la voie intraveineuse) est de 52 % environ, principalement due à une métabolisation pré-systémique. De plus la biodisponibilité ne semble pas augmenter lors de l'administration répétée.

Chez le volontaire sain la demi-vie plasmatique est de 1 heure environ (0,7 à 1,5 heures), et la clairance totale est estimée à 283 ± 98 ml/min. Ni l'alimentation, ni l'heure d'administration n'ont d'influence sur l'absorption du rabéprazole sodique.

Distribution

Chez l'homme le rabéprazole est lié aux protéines plasmatiques à 97 % environ.

Biotransformation et Élimination

Le rabéprazole sodique, comme les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450). Des études sur microsomes hépatiques humain ont montré que le rabéprazole sodique est métabolisé par les iso-enzymes CYP2C19 et CYP3A4 du CYP450. Dans ces études, aux concentrations attendues chez l'homme, le rabéprazole ne provoque pas d'induction ou d'inhibition du CYP3A4, et bien que les études *in vitro* ne soient pas toujours prédictives de l'effet *in vivo*, ces résultats indiquent qu'une interaction entre le rabéprazole et la ciclosporine n'est pas attendue en clinique.

Chez l'homme, les dérivés thio-éther (M1) et acide carboxylique (M6) sont les métabolites plasmatiques principaux. Les dérivés sulphones (M2), déméthyl-thio-éther (M4) et le conjugué de l'acide mercapturique (M5) sont des métabolites mineurs présents à des concentrations plus faibles. Seul le dérivé déméthyl (M3) présente une faible activité anti-sécrétoire mais n'est pas retrouvé dans le plasma.

Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole sodique marqué au ^{14}C, le produit n'est pas retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Environ 90 % de la dose est éliminée dans les urines principalement sous forme de deux métabolites : un dérivé conjugué de l'acide mercapturique (M5) et un composé acide carboxylique (M6), plus deux autres métabolites non identifiés. Le reste de la dose est retrouvé dans les fèces.

Genre

Après administration d'une dose unique de 20 mg, il n'existe pas de différence au niveau des paramètres pharmacocinétiques liée au sexe du patient après ajustement en fonction du poids corporel et de la taille.

Insuffisance rénale

Chez des patients insuffisants rénaux en phase terminale, stabilisés, nécessitant une hémodialyse régulière (clairance à la créatinine ? 5ml/min/1,73 m^2) la disponibilité du rabéprazole s'est montrée très similaire à celle observée chez le volontaire sain. L'ASC et la C_{max} chez ces patients étaient environ 35 % inférieures à celles observées chez le volontaire

sain. La demi-vie du rabéprazole était de 0,82 heures chez le volontaire sain, de 0,95 heures chez les patients sous dialyse et de 3,6 heures après dialyse. La clairance de ce médicament était multipliée par 2 environ chez le patient insuffisant rénal nécessitant une hémodialyse régulière comparativement au volontaire sain.

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole, l'ASC était doublée et la demi-vie multipliée par 2 à 3 chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement aux volontaires sains. Cependant, après 7 jours d'une administration quotidienne de 20 mg, l'ASC n'a été multipliée que par 1,5 et la C_{max} par seulement 1,2. La demi-vie chez l'insuffisant hépatique était de 12,3 heures comparée à 2,1 heures chez le volontaire sain. La réponse pharmacodynamique (contrôle du pH gastrique) dans les deux groupes a été comparable au plan clinique.

Personnes âgées

L'élimination du rabéprazole était très légèrement diminuée chez la personne âgée. Après 7 jours d'une administration quotidienne de 20 mg de rabéprazole sodique, l'ASC était approximativement doublée, la C_{max} augmentée de 60 % et la demi-vie d'élimination de 30 % environ comparativement au volontaire sain jeune. Il n'a cependant pas été mis en évidence d'accumulation du rabéprazole.

Polymorphisme CYP2C19

Après 7 jours d'une administration quotidienne de 20 mg de rabéprazole sodique chez le sujet métaboliseur lent CYP2C19, l'ASC et la demi-vie d'élimination étaient respectivement 1,9 et 1,6 fois plus importantes que celles observées chez le métaboliseur rapide alors que la C_{max} n'était augmentée que de 40 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études non-cliniques, des effets n'ont été observés qu'après exposition à des doses largement supérieures à celles utilisées chez l'homme. En conséquence, les effets notés chez l'animal sont négligeables au regard de la sécurité d'emploi chez l'homme.

Les études de mutagenèse ont conduit à des résultats contradictoires. Les études sur lymphome murin ont donné des résultats positifs mais les études sur le micronoyau *in vivo* et d'aberration chromosomique *in vivo* et *in vitro* ont donné des résultats négatifs. Les études de carcinogénèse n'ont pas mis en évidence de phénomènes qui puissent être préjudiciables chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hydroxyde de calcium, mannitol, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, fumarate de stéaryle sodique

Enrobage

Hypromellose, talc

Enrobage gastro-résistant

Phtalate d'hypromellose, sébacate de dibutyle, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 37, 50, 56, 60, 75, 90, 98 100, 105 et 120 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium avec dessiccant).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 499 681 2 1 : 5 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 682 9 9 : 7 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 683 5 0 : 10 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 684 1 1 : 14 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 685 8 9 : 15 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 686 4 0 : 20 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 687 0 1 : 25 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.

- 34009 499 688 7 9 : 28 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium
- 34009 499 689 3 0 : 30 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 690 1 2 : 37 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 691 8 0 : 50 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 692 4 1 : 56 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 693 0 2 : 60 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 694 7 0 : 75 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 695 3 1 : 90 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 697 6 0 : 98 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 698 2 1 : 100 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 303 492 3 6 : 105 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.
- 34009 499 699 9 9 : 120 comprimés gastro-résistants sous plaquettes aluminium/aluminium.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.