

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr**TEVA-RABEPRAZOLE EC

Comprimés entérosolubles de rabéprazole sodique

10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 16 novembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 210197

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
MICROBIOLOGIE.....	39
TOXICOLOGIE.....	40
RÉFÉRENCES.....	47
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>50</b>

## Pr **TEVA-RABEPRAZOLE EC**

Comprimés entérosolubles de rabéprazole sodique

10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase

Remarque : Lors de toute association de ce médicament avec l'amoxicilline et la clarithromycine, il est nécessaire de consulter la monographie de produit de ces agents et de suivre les consignes qui s'y trouvent.

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneurs</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés de 10 mg et 20 mg	<p>alcool isopropylique, alcool n-butylique, acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, dioxyde de titane (anatase), dioxyde de titane, eau purifiée, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose 15 cP, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer noir, oxyde de magnésium, phtalate d'hypromellose, polyéthylèneglycol, propylèneglycol et stéarate de magnésium.</p> <p>L'enrobage des comprimés à 10 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune et celui des comprimés à 20 mg, de l'AD&amp;C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium et du jaune de quinoléine sur substrat d'aluminium.</p>

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-RABEPRAZOLE EC (rabéprazole sodique) est indiqué dans les cas suivants :

- traitement des maladies où une réduction de la sécrétion d'acide gastrique est nécessaire, entre autres :
  1. Soulagement symptomatique et cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au reflux gastro-œsophagien (RGO).
  2. Maintien à long terme de la cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO.
  3. Traitement des symptômes, telles brûlures d'estomac et régurgitation, du reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique, aussi appelé reflux non érosif.
  4. Soulagement symptomatique et cicatrisation des ulcères duodénaux.
  5. Soulagement symptomatique et cicatrisation des ulcères gastriques.
  6. Traitement prolongé des troubles d'hypersécrétion comme le syndrome de Zollinger-Ellison.
  7. Éradication de *H. pylori* associé à l'ulcère duodéal (actif ou antécédents au cours des cinq dernières années). Il a été démontré que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence d'ulcère duodéal. Lors d'essais cliniques portant sur le rabéprazole en association avec des antibiotiques appropriés, on a démontré que ces combinaisons sont efficaces dans l'éradication de *H. pylori*. Le tableau 1.1 présente les données issues d'une étude multicentrique réalisée aux États-Unis (Étude 604) comparant l'association rabéprazole, amoxicilline et clarithromycine (RAC) administrée pendant 3, 7 ou 10 jours par rapport à l'association oméprazole, amoxicilline et clarithromycine (OAC) administrée pendant 10 jours. Lors d'une étude multicentrique réalisée en Europe (Étude 603), l'association RAC a été comparée à l'association OAC pendant 7 jours.

**Tableau 1.1 : Taux d'éradication<sup>†</sup> de *H. pylori* avec le rabéprazole ou l'oméprazole en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine chez des patients atteints d'un ulcère duodéal**

	Inhibiteur de la pompe à protons utilisé pendant le traitement	Durée du traitement	% de patients guéris [intervalle de confiance à 95 % pour la différence RAC-OAC] (nombre de patients)	
			Selon le protocole <sup>‡</sup>	Retenus au départ <sup>††</sup>
Étude 604 Amérique du Nord	rabéprazole	3 jours	30 % [-61 %, -43 %] (n=167)	27 % [-55 %, -37 %] (n=187)
	rabéprazole	7 jours	84 %* [-5 %, +11 %] (n=166)	77 %* [-4 %, +12 %] (n=194)
	rabéprazole	10 jours	86 %* [-3 %, +12 %] (n=171)	78 %* [-4 %, +13 %] (n=196)

	oméprazole	10 jours	82 % (n=179)	73 % (n=206)
Étude 603 Europe	rabéprazole	7 jours	94 % [-0,7 %, +20 %] (n=65)	84 % [+0,5 %, +24,5 %] (n=83)
	oméprazole	7 jours	84 % (n=63)	72 % (n=85)

<sup>†</sup> Dans l'étude 604, l'éradication de *H. pylori* a été évaluée à 6 semaines sans dépasser 10 semaines par <sup>13</sup>C-UBT. Dans l'étude 603, une éradication efficace a été définie comme un <sup>13</sup>C-UBT négatif aux évaluations faites à la semaine 5 et à la semaine 13 après le traitement.

<sup>‡</sup> Les critères permettant l'admission des patients à l'analyse ont inclus la présence d'une infection à *H. pylori* documentée au départ et définie comme un <sup>13</sup>C-UBT positif, un test ou une culture d'uréase rapide à résultat positif et la non-violation du protocole. À l'évaluation finale, on a inclus dans la catégorie d'échec du traitement les patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'événements indésirables liés aux médicaments à l'étude.

<sup>††</sup> Les critères permettant l'admission des patients à l'analyse ont inclus la présence d'une infection à *H. pylori* documentée au départ et définie comme un <sup>13</sup>C-UBT positif, un test ou culture d'uréase rapide à résultat positif et la prise d'au moins une dose du médicament à l'étude.

\* Équivalent à l'association OAC; l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence entre les schémas posologiques se situe entre [-15 % et +15 %].

### **Personnes âgées : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du rabéprazole n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans.

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.
- L'amoxicilline est contre-indiquée en présence d'une hypersensibilité connue à toute forme de pénicilline. (Veuillez consulter la monographie de produit de l'amoxicilline avant de prescrire cet agent.)
- La clarithromycine est contre-indiquée en présence d'une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine ou à tout autre macrolide antibactérien. La clarithromycine est également contre-indiquée chez des patients recevant un traitement concomitant par l'astémizole, la terfénadine, le cisapride ou le pimozide. (Veuillez consulter la monographie de produit des comprimés de clarithromycine avant de prescrire cet agent.)
- L'administration concomitante de rilpivirine est contre-indiquée.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Si on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, il faut écarter la possibilité d'une tumeur maligne avant d'entreprendre un traitement par TEVA-RABEPRAZOLE EC, car celui-ci pourrait atténuer les symptômes et en retarder le diagnostic.

### **Généralités**

La réponse symptomatique au traitement par TEVA-RABEPRAZOLE EC (rabéprazole sodique) n'exclut pas la possibilité d'un cancer gastrique.

Des interactions à l'état d'équilibre entre le rabéprazole et la warfarine n'ont pas été suffisamment évaluées chez des patients. On a rapporté des augmentations du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine chez des patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), y compris le rabéprazole, en même temps que la warfarine. L'élévation du RIN et du temps de prothrombine pourrait entraîner un saignement anormal et même la mort. On devrait surveiller les patients traités avec un inhibiteur de la pompe à protons en concomitance avec la warfarine afin de déceler toute augmentation du RIN ou du temps de prothrombine.

### **Antibiothérapie d'association**

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés lors de la prise de presque tous les antibiotiques, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline. La gravité de ces cas peut varier de légère à menacer le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager un tel diagnostic chez des patients présentant une diarrhée à la suite de l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des antibactériens modifie la flore intestinale normale et peut entraîner une prolifération de *Clostridia*. Les études montrent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* serait la cause principale de la « colite associée aux antibiotiques ».

Une fois le diagnostic de colite pseudomembraneuse établi, des mesures thérapeutiques devraient être instaurées. En général, des cas de colite pseudomembraneuse d'intensité légère peuvent être résolus simplement en interrompant l'administration du médicament. Pour les cas modérés à graves, on devrait envisager une prise en charge comprenant des liquides et électrolytes, une supplémentation protéique et l'administration d'un agent antibactérien ayant une efficacité clinique contre la colite due à *Clostridium difficile*.

### **Diarrhée associée à *Clostridium difficile***

Une baisse de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause y compris la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, entraîne une augmentation de la numération gastrique de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une augmentation du risque d'infections intestinales dues notamment à *Salmonella*, à *Campylobacter* et à *Clostridium difficile*.

Un risque accru d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été observé en association avec l'utilisation d'IPP dans plusieurs études observationnelles. Il faut envisager la possibilité d'une ICD ou d'une DACD dans le cadre d'un diagnostic différentiel en présence d'une diarrhée qui ne s'améliore pas. Les facteurs de risque supplémentaires d'une ICD et d'une DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de comorbidités.

Il faut prescrire aux patients la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, selon l'affection à traiter, puis procéder à une réévaluation afin de déterminer si la poursuite du traitement par un IPP demeure bénéfique.

### **Emploi concomitant de méthotrexate**

Les ouvrages publiés jusqu'à maintenant laissent entendre que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à doses élevées) risque d'augmenter les concentrations sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite et de les maintenir à des niveaux élevés pendant plus longtemps, pouvant ainsi entraîner des effets toxiques du méthotrexate. On peut envisager un retrait temporaire de l'IPP chez certains patients qui reçoivent un traitement par le méthotrexate à doses élevées.

### **Carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>)**

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons pourrait entraver l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

### **Fracture osseuse**

Plusieurs études observationnelles publiées laissent entendre que le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pourrait être associé à un risque accru de fractures liées à l'ostéoporose au niveau de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Ce risque était plus élevé chez les patients qui recevaient un traitement à haute dose, défini comme l'administration quotidienne de doses multiples d'IPP, et à long terme (durant au moins une année). Les patients devraient recevoir la plus petite dose du traitement par IPP adapté à leur tableau clinique, et ce pendant la durée la plus courte possible. Les patients présentant un risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge selon des lignes directrices thérapeutiques établies (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

### **Interférence avec les analyses de laboratoire**

Au cours d'un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une baisse de l'acidité gastrique. Des taux accrus de CgA pourraient fausser les examens effectués pour le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, il faut cesser le traitement par TEVA-RABEPRAZOLE EC 14 jours avant de mesurer les taux de CgA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux**

Il a été signalé que les IPP interagissent avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

#### Rilpivirine :

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### Atazanavir et nelfinavir :

L'administration concomitante avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir les monographies de l'atazanavir et du nelfinavir).

Si l'administration concomitante de rabéprazole sodique et d'atazanavir est jugée indispensable, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique étroite et d'utiliser une dose d'atazanavir de 400 mg associée à 100 mg de ritonavir; la dose de TEVA-RABEPRAZOLE EC ne doit pas dépasser l'équivalent de 20 mg d'oméprazole par jour (voir la monographie de l'atazanavir).

Saquinavir :

Si TEVA-RABEPRAZOLE EC est administré en concomitance avec du saquinavir/ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des effets toxiques possibles associés au saquinavir est recommandée, y compris : symptômes gastro-intestinaux, augmentation des triglycérides, thrombose veineuse profonde et allongement de l'intervalle QT. Du point de vue de l'innocuité, on devrait envisager une réduction de la dose de saquinavir en fonction de chaque patient (voir la monographie du saquinavir).

## **Fonction endocrinienne et métabolisme**

### **Hypomagnésémie**

De rares cas d'hypomagnésémie, tant symptomatique qu'asymptomatique, ont été rapportés chez des patients traités par des IPP pendant au moins trois mois, la plupart de ces cas étant survenus après un an de traitement. Parmi les événements indésirables graves, on compte : tétanie, arythmies et crises convulsives. Chez la majorité des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité une supplémentation en magnésium et l'interruption de l'IPP.

Pour les patients chez lesquels on prévoit un traitement prolongé ou qui prennent des IPP en même temps que des médicaments tels la digoxine ou d'autres agents susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de la santé pourraient envisager la surveillance des taux de magnésium avant l'instauration d'un traitement par des IPP et à des intervalles réguliers par la suite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

L'emploi continu et prolongé d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie. De plus, d'après les données scientifiques publiées, une hypokaliémie et une hypocalcémie accompagneraient les troubles électrolytiques.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Une réduction de la posologie est à considérer en présence d'une hépatopathie grave.

### **Système immunitaire**

Lupus érythémateux cutané subaigu : Le lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) a été signalé à l'emploi des IPP. Si des lésions apparaissent, surtout dans les régions de la peau exposées au soleil et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit tenter immédiatement d'obtenir de l'aide médicale et le professionnel de la santé doit envisager de mettre fin au traitement par le rabéprazole. La survenue du LECS lors d'un traitement antérieur par un IPP augmenterait le risque que l'affection survienne avec d'autres IPP (voir **EFFETS**



## **INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).**

### **Fonction rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes présentant une insuffisance rénale.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** L'innocuité du rabéprazole sodique pendant la grossesse n'a pas été établie. TEVA-RABEPRAZOLE EC ne sera donc prescrit aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le rabéprazole passe dans le lait maternel. Par conséquent, les comprimés TEVA-RABEPRAZOLE EC seront prescrits aux femmes qui allaitent uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le nourrisson.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du rabéprazole n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans.

**Personnes âgées (> 71 ans) :** Les avantages thérapeutiques des IPP devraient être évalués en fonction du risque accru de fractures, ces patients pouvant déjà présenter un risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose. Si le recours à un traitement par IPP est nécessaire, ces patients doivent être soigneusement pris en charge selon des lignes directrices thérapeutiques établies (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

La vitesse de cicatrisation des ulcères chez les patients âgés est à peu près la même que chez les sujets plus jeunes. L'incidence d'événements indésirables et d'anomalies des paramètres de laboratoire chez les personnes âgées a été semblable à celle observée chez les patients plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est requis chez la population âgée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

À l'échelle mondiale, plus de 3094 patients ont été traités par le rabéprazole sodique dans le cadre d'essais cliniques de phases II et III, à diverses doses et pendant des périodes variables. En général, le rabéprazole a été bien toléré tant durant les études de brève durée que durant les études au long cours.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques*

*portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### Incidence au cours des essais cliniques nord-américains et européens

Le tableau 1.2 indique les événements indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets traités par le rabéprazole sodique, comparativement aux sujets recevant le placebo, et jugés par les médecins traitants comme ayant une relation possible ou probable avec le médicament.

**Tableau 1.2 : Incidence des événements indésirables ayant un lien possible ou probable avec le rabéprazole sodique au cours des études contrôlées de courte et de longue durée menées en Amérique du Nord et en Europe**

	Rabéprazole sodique n = 1746 (%)	Placebo n = 388 (%)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	2,8	2,8
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,6	2,3

### Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1%)

Au cours des études de brève durée et des études de longue durée, les événements indésirables suivants ont été signalés chez < 1 % des sujets recevant du rabéprazole sodique sans égard au lien de causalité :

**Organisme entier :** abcès, anomalies des muqueuses, ascite, asthénie, candidose, carcinome, cellulite, cervicalgie, distension abdominale, douleur au point d'injection, douleur pelvienne, douleur rétrosternale, fièvre, frissons, hémorragie au point d'injection, hernie, kystes, malaise, malaise posthypnotique, néoplasme, photosensibilité, raideur de la nuque, réaction allergique, réaction au point d'injection, surdosage, tentative de suicide.

**Appareil cardiovasculaire :** angor, anomalies de l'ECG, allongement QTc, arythmie, bloc de branche, bradycardie, bradycardie sinusale, embolie, extrasystoles ventriculaires, fragilisation capillaire, hypertension, infarctus du myocarde, migraine, palpitations, syncope, tachycardie, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, thrombophlébite, thrombose, trouble cardiovasculaire, trouble coronarien, trouble vasculaire, varices.

**Appareil digestif :** abcès parodontal, anorexie, augmentation de l'appétit, cancer gastro-intestinal, caries dentaires, cholangite, cholécystite, cholélithiase, cirrhose, colite, colite ulcéreuse, constipation, diarrhée, diarrhée sanglante, douleur abdominale, duodénite, dyspepsie, dysphagie, encéphalopathie hépatique, éructation, flatulence, gastrite, gastroentérite, gingivite, glossite, hémorragie digestive, hémorragie rectale, hépatite, hépatome, hypertrophie des glandes salivaires, méléna, nausées et vomissements, œsophagite, pancréatite, proctite, sécheresse de la bouche, selles anormales, sténose œsophagienne, stomatite, stomatite ulcéreuse, trouble dentaire, trouble pancréatique, trouble rectal, ulcération buccale, ulcère de l'iléon, ulcère duodénal, ulcère

gastrique.

**Système endocrinien :** diabète sucré, hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

**Systèmes hématique et lymphatique :** anémie, anémie hypochrome, ecchymoses, lymphadénopathie.

**Métabolisme et nutrition :** anémie ferriprive, déshydratation, gain de poids, goutte, œdème, œdème facial, œdème périphérique, perte de poids, soif, stéatose hépatique.

**Appareil musculosquelettique :** arthrite, arthrose, bursite, crampes dans les jambes, douleur osseuse, myalgie, polyarthrite rhumatoïde, trouble articulaire, trouble tendineux.

**Système nerveux :** rêves anormaux, syndrome cérébral aigu, pharmacodépendance, agitation, amnésie, anxiété, hémorragie cérébrale, confusion, convulsions, démence, dépression, étourdissements, syndrome extrapyramidal, hyperkinésie, hypertonie, insomnie, baisse de la libido, nervosité, névralgie, neuropathie, paresthésie, trouble du sommeil, somnolence, tremblement, soubresauts musculaires, vasodilatation, vertige.

**Appareil respiratoire :** apnée, asthme, cancer du poumon, dyspnée, embolie pulmonaire, épistaxis, hoquet, hyperventilation, hypoventilation, hypoxie, laryngite, modification de la voix, pneumonie, trouble pulmonaire, trouble respiratoire.

**Peau et annexes cutanées :** acné, alopecie, cancer de la peau, coloration anormale de la peau, dermatite de contact, dermatite fongique, éruption cutanée, herpès, hypertrophie cutanée, mélanome, néoplasme cutané bénin, nodules cutanés, onychopathie, prurit, psoriasis, séborrhée, sécheresse de la peau, sudation, urticaire, zona.

**Organes des sens :** acouphène, altération du goût, amblyopie, blépharite, cataracte, conjonctivite, dégénérescence rétinienne, diplopie, glaucome, hémorragie oculaire, opacité cornéenne, ophtalmalgie, otalgie, otopathie, otite externe, otite moyenne, sécheresse des yeux, strabisme, surdité, trouble lacrymal, trouble oculaire, trouble rétinien, trouble vestibulaire, trouble vitré, vision trouble, vision anormale.

**Appareil uro-génital :** calculs rénaux, cystite, dysménorrhée, dysurie, hématurie, hémorragie utérine, hémorragie vaginale, hypertrophie des glandes mammaires, impuissance, incontinence urinaire, leucorrhée, mastalgie, mastite, ménorragie, métorragie, néoplasme mammaire, orchite, pollakiurie, polyurie, rein polykystique, trouble de l'appareil urinaire, trouble de la prostate, troubles menstruels, vaginite.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Une évaluation poussée des analyses de laboratoire n'a révélé aucune modification significative ou pertinente sur le plan clinique durant un traitement par le rabéprazole sodique. Les changements suivants de paramètres de laboratoire ont été signalés en tant qu'événements indésirables : plaquettes anormales, albuminurie, hausse de la créatine-phosphokinase, érythrocytes anormaux, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipémie, hypokaliémie,

hyponatrémie, hyperleucocytose, leucorrhée, anomalies des tests de la fonction hépatique, hausse du taux d'antigène prostatique spécifique, urines anormales, anomalie leucocytaire.

Au cours des études cliniques contrôlées, 3/1456 (0,2 %) des patients traités par le rabéprazole et 2/237 (0,8 %) des patients recevant le placebo ont affiché des anomalies coïncidant avec le traitement (qui étaient soit nouvelles lors de l'étude, soit présentes lors de l'inclusion dans l'étude avec une augmentation de 1,25 fois la valeur de départ) au niveau des taux d'AST, d'ALT ou des deux. Aucun des trois patients sous rabéprazole n'a présenté de frissons, de fièvre, de douleur au quadrant supérieur droit, de nausées ni d'ictère.

### **Traitement d'association avec l'amoxicilline et la clarithromycine**

Au cours des études cliniques portant sur l'administration concomitante du rabéprazole avec l'amoxicilline et la clarithromycine (RAC), on n'a observé aucun événement indésirable lié uniquement à cette association de médicaments. Lors de l'étude 604 multicentrique réalisée aux États-Unis, les événements indésirables liés à un médicament qui ont été signalés le plus fréquemment chez des patients ayant reçu la trithérapie pendant 7 ou 10 jours ont été la diarrhée (8 % et 7 %) et l'altération du goût (6 % et 10 %), respectivement. Au cours de l'étude 603 multicentrique réalisée en Europe, les événements indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients ayant reçu le traitement RAC pendant 7 jours ont été la diarrhée (13 %) et l'altération du goût (14 %).

Aucune modification cliniquement importante des paramètres de laboratoire qui soit liée exclusivement à cette combinaison de médicaments n'a été observée. Lorsqu'on utilise le rabéprazole en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine, on doit consulter les monographies de produit de ces agents et suivre les consignes qui s'y trouvent.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les autres effets indésirables qui ont été signalés à l'échelle mondiale depuis la commercialisation du rabéprazole sodique sont : mort subite, coma et hyperammoniémie, ictère, rhabdomyolyse, désorientation et délire, anaphylaxie, œdème de Quincke, éruptions cutanées bulleuses et autres, pneumonie interstitielle, élévation de la thyroestimuline, hypomagnésémie, ostéoporose, fractures liées à l'ostéoporose, myalgie et arthralgie. Dans la plupart des cas, le lien avec le rabéprazole sodique n'était pas évident. De rares cas d'augmentation des taux d'enzymes hépatiques ainsi que d'hépatite ont aussi été signalés. On a observé de rares cas d'encéphalopathie hépatique chez des patients atteints d'une cirrhose sous-jacente. Des cas d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de leucopénie, de pancytopenie, de thrombopénie, de neutropénie et de réactions allergiques généralisées aiguës (gonflement du visage, hypotension, dyspnée) ont également été signalés. De très rares cas de néphrite interstitielle, de gynécomastie, d'érythème polymorphe, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Stevens-Johnson se sont présentés.

Depuis la commercialisation du médicament, des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

L'interruption d'un traitement prolongé par des IPP peut provoquer une hypersécrétion acide de rebond (p. ex. une aggravation des symptômes reliés à l'acide) pouvant se présenter dans les jours ou semaines suivant l'interruption de l'IPP et durer entre 3 et 11 mois.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Le rabéprazole est métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 450). Les études portant sur des sujets en santé ont révélé que le rabéprazole n'interagit pas de façon cliniquement significative avec les autres médicaments métabolisés par le système CYP 450, notamment la warfarine, la phénytoïne, la théophylline et le diazépam. Des interactions à l'état d'équilibre entre le rabéprazole et d'autres agents métabolisés par ce système enzymatique n'ont pas été étudiées chez des patients. Les études chez l'être humain ne mettent en évidence aucune inhibition ni activation du système CYP 450 hépatique par le rabéprazole. Des cas d'élévation du RIN et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons, y compris le rabéprazole, en même temps que la warfarine. L'élévation du RIN et du temps de prothrombine pourrait entraîner un saignement anormal et même la mort. Les incubations *in vitro* en présence de microsomes hépatiques humains ont indiqué que des concentrations équivalentes de rabéprazole et d'oméprazole inhibent le métabolisme de la cyclosporine à un degré similaire.

Le rabéprazole entraîne une inhibition prolongée de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction avec des substances dont l'absorption dépend du pH gastrique peut survenir en raison de l'ampleur de la suppression acide que procure le rabéprazole; par conséquent, la coadministration de kétoconazole et de rabéprazole réduit l'absorption du kétoconazole, ce qui abaisse le taux plasmatique, tandis que l'administration concomitante de digoxine augmente le taux plasmatique de digoxine. Il y a donc lieu de surveiller les sujets qui prennent ces médicaments en plus du rabéprazole.

Les rapports de cas, les études pharmacocinétiques de population publiées et les analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à doses élevées) pourrait augmenter les concentrations sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir à des niveaux élevés pendant plus longtemps. Toutefois, aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre le méthotrexate et les IPP.

### **Rilpivirine :**

Co-administration is contraindicated due to significant decrease in rilpivirine exposure and loss of therapeutic effect (see **CONTRAINDICATIONS**).

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Atazanavir :**

L'administration concomitante de rabéprazole sodique et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une

diminution considérable de la  $C_{\max}$  plasmatique et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires sains ayant reçu de l'atazanavir ou de l'atazanavir/du ritonavir (voir la monographie de l'atazanavir).

### **Nelfinavir :**

L'administration concomitante de rabéprazole sodique et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a nettement diminué l'ASC et la  $C_{\max}$  du nelfinavir (de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (de 92 % et de 89%, respectivement) (voir la monographie du nelfinavir).

### **Saquinavir :**

L'administration concomitante de saquinavir impose la prudence et nécessite une surveillance, en plus de la réduction possible de la dose de saquinavir, en raison de l'exposition accrue au saquinavir d'où le risque d'effets toxiques associés au saquinavir (voir la monographie du saquinavir). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec du saquinavir/ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la  $C_{\max}$  du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.

### **Traitement combiné avec la clarithromycine**

Le traitement par le rabéprazole en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine a entraîné une augmentation des taux plasmatiques du rabéprazole et de la 14-hydroxycarithromycine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Traitement combiné avec des antimicrobiens**).

### **Interactions médicament-aliments**

La prise du rabéprazole en même temps que des aliments ou des antiacides n'a donné lieu à aucune modification cliniquement pertinente de la concentration plasmatique de rabéprazole.

### **Interactions médicament-analyses de laboratoire**

Au cours d'un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une baisse de l'acidité gastrique. Des taux accrus de CgA pourraient fausser les examens effectués pour le dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, il faut cesser le traitement par TEVA-RABEPRAZOLE EC 14 jours avant de mesurer les taux de CgA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacodynamiques**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Les patients devraient recevoir la plus petite dose du traitement par IPP adapté à leur tableau clinique, et ce pendant la durée la plus courte possible.

### Soulagement symptomatique et cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au reflux gastro-œsophagien (RGO)

La posologie recommandée pour les adultes est de 20 mg par voie orale une fois par jour. Les lésions sont cicatrisées après quatre semaines dans la plupart des cas; sinon, on recommande quatre autres semaines de traitement. Le soulagement des symptômes est habituellement rapide. Si le soulagement n'est pas obtenu au bout de quatre semaines, une recherche plus approfondie devrait être effectuée (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

### Maintien à long terme de la cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO

La prise de 10 mg une fois par jour s'est révélée efficace comparativement au placebo pour maintenir la guérison des effets du RGO. La dose orale maximum recommandée pour les adultes est de 20 mg une fois par jour (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

### Traitement des symptômes, telles brûlures d'estomac et régurgitation, du reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique ou reflux non érosif

La posologie recommandée pour les adultes est de 10 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour chez les patients atteints de reflux non érosif. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés après quatre semaines, il est recommandé d'effectuer des examens additionnels (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

### Soulagement symptomatique et cicatrisation des ulcères duodénaux

La posologie recommandée pour les adultes est de 20 mg par voie orale une fois par jour pendant une période allant jusqu'à quatre semaines (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). La majorité des ulcères duodénaux sont guéris après quatre semaines, mais quelques patients pourraient avoir besoin d'un traitement plus long. Le soulagement des symptômes est habituellement rapide, une amélioration étant notée au bout de deux semaines dans la plupart des cas.

### Soulagement symptomatique et cicatrisation des ulcères gastriques

La posologie recommandée pour les adultes est de 20 mg par voie orale une fois par jour pendant une période allant jusqu'à six semaines (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). La majorité des ulcères gastriques sont guéris après six semaines, mais quelques patients pourraient avoir besoin d'un traitement plus long. Le soulagement des symptômes est habituellement rapide, une amélioration étant notée au bout de trois semaines dans la plupart des cas.

### Éradication de *H. pylori* associé à l'ulcère duodéal—Trithérapie

Rabéprazole sodique	20 mg	Deux fois par jour pendant 7 jours
Amoxicilline	1000 mg	Deux fois par jour pendant 7 jours
Clarithromycine	500 mg	Deux fois par jour pendant 7 jours

Ces trois médicaments doivent être pris deux fois par jour avec les repas du matin et du soir.

En cas d'échec thérapeutique, on devrait pratiquer une épreuve de sensibilité. Si une résistance à la clarithromycine est démontrée ou s'il est impossible de pratiquer l'épreuve de sensibilité, le traitement par un autre agent antimicrobien doit être instauré.

### Traitement prolongé des troubles d'hypersécrétion y compris le syndrome de Zollinger-Ellison

La posologie du rabéprazole sodique chez les patients qui ont une affection hypersécrétoire varie en fonction du sujet. La posologie orale initiale recommandée pour les adultes est de 60 mg une fois par jour. On adaptera la dose aux besoins de chaque patient et on poursuivra le traitement aussi longtemps que l'état clinique l'exige. La dose quotidienne devra être fractionnée dans certains cas. Il arrive que l'on administre des doses de 100 mg une fois par jour et de 60 mg deux fois par jour. Certains patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison ont pris du rabéprazole sodique sans interruption pendant un an.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux et les personnes âgées. En présence d'une hépatopathie grave, une réduction de la posologie est à considérer.

### **Administration**

Les comprimés TEVA-RABEPRAZOLE EC se prennent avec ou sans aliments. Comme ils ont un enrobage entérosoluble, ils doivent donc être avalés en entier avec une boisson et non pas mâchés ni écrasés.

## **SURDOSAGE**

Aucun surdosage massif n'est survenu avec le rabéprazole, mais sept cas de surdosage accidentel ont été signalés. L'exposition maximale établie n'a pas dépassé 60 mg deux fois par jour ou 160 mg une fois par jour. Les effets que ces doses entraînent sont en général minimes et correspondent bien au profil connu d'événements indésirables. Ces effets sont réversibles sans intervention médicale additionnelle. On ne connaît pas d'antidote spécifique au rabéprazole; en cas de surdosage, il y aurait lieu d'assurer un traitement symptomatique et de soutien. Le rabéprazole se lie en majeure partie aux protéines plasmatiques et n'est pas facilement dialysable.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

TEVA-RABEPRAZOLE EC (rabéprazole sodique) est une substance antisécrétoire (inhibiteur de la pompe à protons, benzimidazole substitué) qui supprime la sécrétion d'acide gastrique en inhibant l'enzyme  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase au niveau de la membrane sécrétrice de la cellule pariétale de l'estomac. Comme cette enzyme joue le rôle de pompe acide (à protons) à l'intérieur de la cellule pariétale, le rabéprazole sodique est classé parmi les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique. Il bloque l'étape finale de la sécrétion d'acide gastrique et entraîne une inhibition prolongée, proportionnelle à la dose, à la fois de la sécrétion basale et stimulée d'acide gastrique.

### **Pharmacodynamie**

#### Propriétés pharmacodynamiques



Au cours d'un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de gastrine sérique s'élève en réponse à la baisse de la sécrétion d'acide. Le taux de CgA augmente aussi en raison de la baisse de l'acidité gastrique. Le taux accru de CgA pourrait fausser les examens effectués pour le dépistage des tumeurs neuroendocrines.

Selon les données publiées existantes, il faut interrompre l'administration des IPP 14 jours avant de mesurer les taux de CgA et permettre ainsi à ces taux de revenir dans la plage de référence dans l'éventualité où ils soient faussement élevés après un traitement par IPP (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les analyses de laboratoire**).

#### Activité antisécrétoire

L'effet antisécrétoire débute dans l'heure qui suit l'administration orale de 20 mg de rabéprazole sodique et atteint son maximum après 2 à 4 heures. L'effet inhibiteur médian du rabéprazole sodique sur l'acidité gastrique de 24 heures correspond à 88 % de l'effet maximal après la première dose, et l'inhibition de la sécrétion acide augmente avec des prises unquotidiennes répétées pour atteindre l'état d'équilibre dans les sept jours. Le rabéprazole sodique (dose de 20 mg) inhibe de 86 % la sécrétion acide basale et de 95 % la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine comparativement à un placebo. À cette posologie, le rabéprazole sodique porte également de 10 à 65 % le pourcentage de temps sur 24 heures passé à un pH gastrique  $>3$  (voir le tableau 1.3). Cette action pharmacodynamique relativement longue par rapport à la brève demi-vie pharmacocinétique (environ une heure) reflète l'inactivation prolongée de l' $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase.

**Tableau 1.3 : Paramètres d'acidité gastrique – Rabéprazole sodique par rapport au placebo après l'administration d'une dose quotidienne durant 7 jours.**

Paramètre	Rabéprazole sodique (20 mg/jour)	Placebo
Débit acide basal (mmol/h)	0,4*	2,8
Débit acide stimulé (mmol/h)	0,6*	13,3
Pourcentage de temps passé à pH gastrique >3	65*	10

\* ( $p < 0,01$  c. placebo)

La capacité du rabéprazole sodique de produire une diminution dose-dépendante de l'acidité gastrique moyenne est illustrée au tableau 1.4.

**Tableau 1.4 : Acidité moyenne (ASC) associée à trois doses de rabéprazole sodique par rapport au placebo**

Paramètre	Rabéprazole sodique (mg/jour)			
	10	20	40	Placebo
Acidité moyenne (ASC <sub>0-24</sub> ) (mmol·h/L)	156*	131*	86*	678

\* ( $p < 0,001$  c. placebo)

On a comparé la diminution de l'acidité gastrique et l'augmentation du pH gastrique obtenues avec la dose de 20 mg de rabéprazole sodique aux mêmes paramètres pour 20 mg d'oméprazole et un placebo. Les résultats sont présentés au tableau 1.5.

**Tableau 1.5 : Paramètres d'acidité gastrique – Le rabéprazole sodique par rapport à l'oméprazole et le placebo au jour 1 et au jour 8 suivant l'administration de doses quotidiennes multiples.**

Paramètre	Rabéprazole sodique 20 mg/jour		Oméprazole 20 mg/jour		Placebo	
	Jour 1	Jour 8	Jour 1	Jour 8	Jour 1	Jour 8
	Acidité moyenne (ASC <sub>0-24</sub> )	340,8*#	176,9* <sup>†</sup>	577,1*	271,2*	925,5
pH minimum médian (sur 23 h) <sup>1</sup>	3,77	3,51	1,43	3,21	1,27	1,38
% de temps passé à pH gastrique > 3 (1)	54,6*#	68,7* <sup>†</sup>	36,7*	59,4*	19,1	21,7
% de temps passé à pH gastrique > 4 (1)	44,1*#	60,3* <sup>†</sup>	24,7*	51,4*	7,6	11,0

<sup>1</sup> Aucune analyse statistique inférentielle effectuée pour ce paramètre.

\* ( $p < 0,001$ ) c. placebo

# ( $p < 0,001$ ) c. oméprazole (20 mg/jour)

<sup>†</sup> ( $p < 0,05$ ) c. oméprazole (20 mg/jour)

(1) Le pH gastrique a été mesuré à toutes les heures pendant 24 heures

### Effets sur l'acidité œsophagienne

Chez les sujets souffrant de reflux gastro-œsophagien (RGO) avec une exposition acide œsophagienne modérée à grave, le rabéprazole sodique (à une dose de 20 ou 40 mg/jour) a normalisé l'acidité œsophagienne sur 24 heures. Après sept jours de traitement, le pourcentage de temps passé à un pH œsophagien < 4 était de 5,1 % avec la dose de 20 mg et de 2,0 % avec la dose de 40 mg, par rapport aux valeurs de départ respectives de 24,7 % et 23,7 %. La normalisation de l'acidité intra-œsophagienne sur 24 heures était en corrélation avec un pH gastrique > 4 pendant au moins 35 % de la période de 24 heures; ce taux a été obtenu par 90 % des sujets recevant 20 mg de rabéprazole sodique et 100 % des sujets recevant 40 mg de rabéprazole sodique. Aux doses de 20 et 40 mg/jour, les effets du rabéprazole sodique sur le pH

gastrique et le pH œsophagien étaient significatifs et substantiels après le premier jour de traitement et plus prononcés après sept jours de traitement.

#### Effets sur la gastrinémie

Chez les patients qui ont pris des comprimés de rabéprazole sodique à tous les jours pendant un maximum de huit semaines pour le traitement d'une œsophagite ulcéreuse ou érosive et chez les patients l'ayant reçu pendant un maximum de 52 semaines pour prévenir la récurrence de l'œsophagite, on a noté une hausse, liée à la dose, de la gastrinémie médiane à jeun. Les valeurs médianes du groupe sont demeurées dans les limites de la normale. Ces données indiquent que le rabéprazole sodique inhibe la sécrétion d'acide gastrique de façon proportionnelle à la dose administrée.

#### Effets sur les cellules semblables aux entérochromaffines (cellules ECL)

L'augmentation de la concentration sérique de gastrine qu'entraîne la prise d'agents antisécrétoires stimule la prolifération des cellules ECL, ce qui, avec le temps, peut causer une hyperplasie de ces cellules chez les rats et les souris de laboratoire, et des carcinoïdes gastriques chez les rats de laboratoire. Chez des rats exposés à vie à des doses de rabéprazole atteignant 120 mg/kg/jour (60 fois l'exposition en fonction de la surface corporelle [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] des sujets prenant la dose recommandée de 20 mg/jour [ $12,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ ]), une hyperplasie des cellules ECL a été observée parmi les animaux des deux sexes, tandis que des carcinoïdes gastriques sont apparus uniquement chez les femelles Sprague-Dawley. On a observé une hyperplasie des cellules ECL à la fois chez des rats et des souris mâles et femelles exposés au rabéprazole.

Des biopsies gastriques humaines pratiquées sur l'antrum et le fundus de 330 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. Les résultats histologiques de 61 patients recevant du rabéprazole n'ont pas montré non plus de tendance particulière au niveau de la sévérité de la gastrite. Les évaluations de départ et de fin de participation à l'étude n'ont montré aucun cas de gastrite atrophique chronique chez ces patients. Il n'y a eu aucune modification caractérisée en ce qui concerne l'incidence de métaplasie intestinale ou la distribution de l'infection par *H. pylori*.

Chez plus de 400 patients suivant un traitement par le rabéprazole sodique (10 ou 20 mg/jour) pendant des périodes atteignant un an, l'incidence d'hyperplasie des cellules ECL a été faible et semblable à l'incidence associée à l'oméprazole (20 mg/jour); les modifications adénomatoïdes et les tumeurs carcinoïdes observées chez le rat ne se sont manifestées chez aucun patient.

#### Effets endocriniens

Les études réalisées chez l'être humain, d'une durée allant jusqu'à un an, n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent sur le système endocrinien. Les volontaires sains de sexe masculin qui ont reçu des comprimés de rabéprazole sodique pendant 13 jours n'ont présenté aucune modification cliniquement pertinente des paramètres endocriniens suivants : 17  $\beta$ -œstradiol, thyroïdostimuline (TSH), triiodothyronine, thyroxine, globuline fixant la thyroxine, parathormone, insuline, glucagon, rénine, aldostérone, hormone folliculostimulante, hormone lutéotrope, prolactine, somatotrophine, déhydro-épiandrostérone, transcortine, 6  $\beta$ -hydroxycortisol urinaire et testostérone.

### Autres effets

Chez les êtres humains traités par le rabéprazole sodique pendant des périodes atteignant 52 semaines, aucun effet n'a été noté sur le système nerveux central, le système lymphoïde, l'hématopoïèse ou les appareils rénal, hépatique, cardiovasculaire, oculaire ou respiratoire.

### Microbiologie

La trithérapie réunissant le rabéprazole sodique, l'amoxicilline et la clarithromycine s'est révélée efficace contre la plupart des souches de *H. pylori* que ce soit *in vitro* ou en clinique, comme il est décrit dans la section **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et dans la partie II de la monographie : **ESSAIS CLINIQUES**.

### Pharmacocinétique

Les comprimés de rabéprazole sodique ont un enrobage entérosoluble. Ils sont absorbés rapidement après leur ingestion. Après la prise orale de 20 mg de rabéprazole sodique, le pic plasmatique ( $C_{max}$ ) est obtenu en moyenne en 1,6 à 5,0 heures; la biodisponibilité (par comparaison avec la voie intraveineuse) est de 52 %. Le rabéprazole ne s'accumule pas et sa pharmacocinétique n'est pas modifiée par l'administration de doses multiples. La demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure.

**Absorption :** Après administration orale, le rabéprazole est rapidement absorbé et peut être décelé dans le plasma après seulement une demi-heure. La  $C_{max}$  et l'ASC sont linéaires aux doses de 10 à 40 mg. La prise de comprimés de rabéprazole sodique avec des aliments ne change pas la  $C_{max}$  ni l'ASC par rapport à la prise à jeun mais augmente de 1,7 h le délai d'obtention du pic plasmatique ( $t_{max}$ ). Les antiacides n'ont pas d'effet significatif sur l'absorption du rabéprazole sodique. L'administration du rabéprazole sodique avec un repas à forte teneur en matières grasses peut ralentir l'absorption de cet agent d'environ quatre heures ou plus; cependant, la  $C_{max}$  et le degré d'absorption (ASC) restent inchangés.

**Distribution :** Le rabéprazole se lie à 96,3 % aux protéines plasmatiques humaines.

**Métabolisme :** Chez l'être humain, le thioéther et l'acide carboxylique sont les principaux métabolites plasmatiques. On a observé que ces deux métabolites n'ont pas d'activité antisécrétoire importante. Le sulfone, le diméthylthioéther et un conjugué de l'acide mercapturique, métabolites mineurs, ont été observés à des taux plus faibles. Seul le métabolite diméthylé est doté d'une faible activité antisécrétoire, mais il est absent dans le plasma.

Des études *in vitro* ont montré que le rabéprazole est métabolisé principalement par réduction non enzymatique de façon à former le métabolite thioéther. Le rabéprazole est également métabolisé dans le foie par le cytochrome P<sub>450</sub> 3A (CYP 3A) pour former un sulfone et par le cytochrome P<sub>450</sub> 2C19 (CYP 2C19) pour former le diméthylrabéprazole. Chez certaines sous-populations (p. ex. 3 à 5 % des sujets caucasiens et 17 à 20 % des sujets asiatiques), le CYP 2C19 présente un polymorphisme génétique connu à cause d'une déficience de ce cytochrome. Le métabolisme du rabéprazole étant lent chez ces sous-populations, on dit que ces sujets sont des métaboliseurs lents de ce médicament.

**Excrétion :** Après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg de rabéprazole sodique marqué au  $^{14}\text{C}$ , on n'a pas décelé de médicament sous forme inchangée dans l'urine. Environ 90 % de la dose a été éliminée dans l'urine, en grande partie sous forme de deux métabolites : un conjugué de l'acide mercapturique et un acide carboxylique; on a également décelé deux autres métabolites non identifiés. Le reste de la dose a été récupéré dans les selles.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** Le profil pharmacocinétique du rabéprazole sodique chez les personnes de moins de 18 ans n'a pas été évalué.

**Personnes âgées :** Chez 20 sujets âgés en bonne santé traités par 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour pendant sept jours, l'ASC a doublé et le pic plasmatique a augmenté de 60 % par rapport aux valeurs relevées chez un groupe témoin parallèle plus jeune. Il n'y a eu aucun signe d'accumulation du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Race :** Voir **Pharmacocinétique, Métabolisme**.

**Insuffisance hépatique :** Au cours de deux études où 23 patients atteints à un degré variable de cirrhose hépatique compensée chronique ont reçu 20 mg de rabéprazole sodique, l'ASC du rabéprazole a à peu près doublé et la  $C_{\max}$  a augmenté de 50 % par rapport aux valeurs obtenues chez des sujets en bonne santé de même âge et sexe.

**Insuffisance rénale :** Chez 10 patients en phase terminale d'insuffisance rénale à l'état stable et nécessitant une hémodialyse d'entretien (clairance de la créatinine  $\leq 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), la pharmacocinétique du rabéprazole (dose orale de 20 mg) a été semblable à celle de 10 sujets volontaires sains.

**Traitement combiné avec des antimicrobiens :** Seize volontaires sains ont reçu 20 mg de rabéprazole sodique, 1000 mg d'amoxicilline, 500 mg de clarithromycine ou une combinaison des trois : rabéprazole sodique, amoxicilline et clarithromycine (RAC) lors d'un essai croisé à quatre permutations. Chacun des quatre traitements a été administré pendant 7 jours, des doses uniques étant administrées les jours 1 et 7 et deux doses les jours 2 à 6. L'ASC et la  $C_{\max}$  de la clarithromycine et de l'amoxicilline se sont comportées de manière semblable en traitement combiné et en monothérapie. L'ASC et la  $C_{\max}$  du rabéprazole ont augmenté de 11 % et de 34 %, respectivement, alors que l'ASC et la  $C_{\max}$  de la 14-hydroxycarithromycine (métabolite actif de la clarithromycine) ont augmenté de 42 % et de 46 %, respectivement, lors du traitement combiné par rapport aux valeurs obtenues lors de l'administration en monothérapie. Cette augmentation de l'exposition au rabéprazole et à la 14-hydroxycarithromycine n'a pas été jugée cliniquement significative.

Lors d'un essai ouvert randomisé et croisé à quatre étapes, 20 volontaires sains japonais, dont 16 métaboliseurs rapides (MR) et quatre métaboliseurs lents (ML) du CYP 2C19, ont reçu 20 mg de rabéprazole, 400 mg de clarithromycine, 750 mg d'amoxicilline ou encore une combinaison de rabéprazole, amoxicilline et clarithromycine. Chacun des traitements comportait l'administration d'une dose unique à jeun les jours 1 et 7 et de deux doses les jours 2 à 6. Comme le montre le tableau 1.6, on a observé chez les sujets MR et ML une interaction entre la clarithromycine, la

14-hydroxyclearithromycine et le rabéprazole qui a entraîné une élévation de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-12}$  lors du traitement combiné par rapport au traitement en monothérapie. En ce qui concerne le traitement par l'amoxicilline, aucune interaction n'a été observée chez les sujets ML et seule une très légère augmentation de la  $C_{max}$  a été observée chez les sujets MR lors du traitement combiné par rapport à la monothérapie.

**Tableau 1.6 : Pourcentage (%) d'augmentation des paramètres pharmacocinétiques ( $C_{max}$  et  $ASC_{0-12}$ ) chez les métaboliseurs rapides (MR) et les métaboliseurs lents (ML) lors du traitement combiné<sup>†</sup> par rapport à la monothérapie<sup>††</sup>**

Paramètre pharmacocinétique		Substance active			
		rabéprazole	clarithromycine	Métabolite M-5 de la clarithromycine (14-hydroxyclearithromycine)	amoxicilline
% d'augmentation $C_{max}$ (µg/mL)	MR*	38 %	11 %	45 %	11 %
	ML*	22 %	24 %	67 %	aucune interaction
% d'augmentation $ASC_{0-12}$ (µg•h/mL)	MR	32 %	11 %	46 %	aucune interaction
	ML	35 %	24 %	73 %	aucune interaction

<sup>†</sup> Le traitement d'essai (traitement combiné) consistait en l'administration de 400 mg de clarithromycine + 750 mg d'amoxicilline + 20 mg de rabéprazole.

<sup>††</sup> Traitements de référence (monothérapie) : A: 400 mg de clarithromycine ; B : 750 mg d'amoxicilline ; C: 20 mg de rabéprazole

\* MR = métaboliseurs rapides ; ML = métaboliseurs lents.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de l'humidité.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-RABEPRAZOLE EC est offert en comprimés entérosolubles de 10 mg ou de 20 mg.

**10 mg :** Comprimés de couleur rose, de forme ronde, portant l'inscription « N10 » imprimée à l'encre noire sur un côté et uni sur l'autre côté. Offerts en flacons de 100.

**20 mg :** Comprimés de couleur jaune, de forme ronde, portant l'inscription « 93 » au-dessus de « 64 » imprimée à l'encre noire sur un côté. Offerts en flacons de 100.

### Composition

Chaque comprimé renferme 10 mg ou 20 mg de rabéprazole sodique, l'ingrédient médicinal.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : alcool isopropylique, alcool n-butylique, acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, dioxyde de titane (anatase), dioxyde de titane, eau purifiée, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose 15 cP, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer noir, oxyde de magnésium,

phtalate d'hypromellose, polyéthylèneglycol, propylèneglycol et stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés à 10 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune et celui des comprimés à 20 mg, de l'AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium et du jaune de quinoléine sur substrat d'aluminium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : rabéprazole sodique

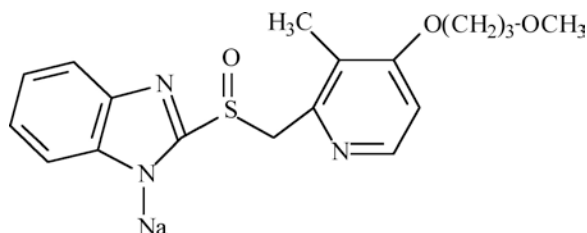
Dénomination systématique: 2-[[[4-(3-méthoxy-propoxy)-3-méthyl-2-pyridinyl]méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole, sel sodique

Sel sodique du 2-[[[4-(3-méthoxy-propoxy)-3-méthyl-2-pyridinyl]méthyl]sulfinyl]-1 *H*-benzimidazole

1-*H*-benzimidazole, 2-[[[4-(3-méthoxy-propoxy)-3-méthyl-2-pyridinyl]méthyl]sulfinyl], sel sodique

Formule et masse moléculaires :  $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$  (sel); 381,43 (sel) g/mol

Formule développée :



Rabéprazole sodique (Forme Y)

Propriétés physicochimiques :

Le rabéprazole sodique est une poudre cristalline de couleur jaunâtre à blanche. C'est un composé très soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'acétate d'éthyle, mais insoluble dans l'éther et dans le n-hexane. À pH physiologique, la solubilité aqueuse du rabéprazole est de 1 g/mL. Son pKa est de 8,9.



## BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau 1 ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés enrobés de RABÉPRAZOLE SODIQUE à 20 mg (Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., Israël, société mère de Teva Canada Limitée, Toronto, ON, Canada) et de celle des comprimés enrobés Pariet<sup>MC</sup> à 20 mg (Janssen Inc., Canada), évaluée dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en quatre périodes et deux séquences comprenant l'administration à l'insu d'une dose unique de 20 mg lors de deux traitements administrés à 49 sujets **non à jeun** de sexes masculin et féminin non-fumeurs en bonne santé âgés de 18 à 55 ans inclusivement et reprise après une période de sevrage de 7 jours.

**Tableau 1**

<p style="text-align: center;"><b>Rabéprazole</b> (1 × 20 mg) <b>D'après les données mesurées</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b></p>				
Paramètre	Comprimés enrobés de rabéprazole sodique*	Pariet <sup>MC</sup> †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	504,717 587,413 (59)	540,587 635,306 (54)	93,36	85,29 – 102,21
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	508,002 587,551 (60)	551,010 643,197 (55)	92,19	84,36 – 100,75
C <sub>max</sub> (ng/mL)	279,558 321,839 (53)	306,331 370,440 (56)	91,26	80,66 – 103,25
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	12,53 (55)	11,37 (59)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	2,17 (94)	2,22 (106)		

\* Comprimés enrobés de rabéprazole sodique à 20 mg (Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., Israël, société mère de Teva Canada Limitée, Toronto, ON, Canada).

† Comprimés enrobés Pariet<sup>MC</sup> à 20 mg (Janssen Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Le tableau 2 ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés enrobés de RABÉPRAZOLE SODIQUE à 20 mg (Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., Israël, société mère de Teva Canada Limitée, Toronto, ON, Canada) et de celle des comprimés enrobés Pariet<sup>MC</sup> à 20 mg (Janssen Inc., Canada), évaluée dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en quatre périodes et deux séquences comprenant l'administration à l'insu d'une dose unique de 20 mg lors de deux traitements administrés à 48 sujets à jeun de sexes masculin et féminin non-fumeurs en bonne santé âgés de 18 à 55 ans inclusivement et reprise après une période de sevrage de 7 jours.

**Tableau 2**

<p style="text-align: center;"><b>Rabéprazole</b> (1 × 20 mg) D'après les données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Comprimés enrobés de rabéprazole sodique*	Pariet <sup>MC</sup> †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	640,786 742,183 (58)	691,741 815,062 (63)	92,63	86,93 – 98,71
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	652,461 758,061 (60)	697,754 828,299 (64)	93,51	87,94 – 99,43
C <sub>max</sub> (ng/mL)	401,023 453,136 (50)	455,480 512,275 (48)	88,04	79,35 – 97,69
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,18 (31)	3,91 (29)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	1,65 (60)	1,39 (53)		

\* Comprimés enrobés de rabéprazole sodique à 20 mg (Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., Israël, société mère de Teva Canada Limitée, Toronto, ON, Canada).

† Comprimés enrobés Pariet<sup>MC</sup> à 20 mg (Janssen Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## ESSAIS CLINIQUES

### Résultats des essais

#### Cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO

Dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo menée aux États-Unis, 103 patients ont reçu qui un placebo, qui 10 mg, 20 mg ou 40 mg de rabéprazole sodique une fois par jour pendant 8 semaines tout au plus. Dans cette étude, comme dans toutes celles sur la guérison de l'œsophagite liée au RGO, seuls les sujets présentant des symptômes de RGO et une œsophagite de stade 2 ou plus, selon la classification de Hetzel-Dent modifiée, étaient admissibles. Le critère de guérison endoscopique était la régression au stade 0 ou 1. Chaque dose de produit actif a entraîné une guérison endoscopique significativement supérieure à celle observée avec le placebo après 4 et 8 semaines de traitement. Les pourcentages de guérison endoscopique observés avec les 20 mg de rabéprazole sodique et le placebo sont présentés dans le tableau 2.1.

**Tableau 2.1 — Cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO — Pourcentage de patients guéris**

Semaine	Rabéprazole sodique 20 mg 1 fois par jour	Placebo
4	n = 25 56 %*	n = 26 0 %
8	84 %*	12 %

\*  $p < 0,001$  par rapport au placebo.

L'administration de 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour a également été significativement plus efficace pour réduire à zéro la fréquence du pyrosis ( $p = 0,003$ ) et la gravité du pyrosis diurne ( $p = 0,036$ ), ainsi que pour réduire la quantité d'antiacides prise par jour ( $p < 0,001$ ).

Dans une étude multicentrique contrôlée par témoin actif et menée à double insu auprès de 338 patients aux États-Unis, le taux de guérison endoscopique obtenu avec le rabéprazole sodique s'est révélé statistiquement supérieur au taux obtenu avec la ranitidine après 4 et 8 semaines de traitement (tableau 2.2).

**Tableau 2.2 — Cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO — Pourcentage de patients guéris**

Semaine	Rabéprazole sodique 20 mg 1 fois par jour	Ranitidine 150 mg <i>qid</i>
4	n = 169 59 %*	n = 169 36 %
8	87 %*	66 %

\*  $p < 0,001$  par rapport à la ranitidine.

L'administration de 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour a été significativement plus efficace que l'administration de 150 mg de ranitidine quatre fois par jour pour réduire à zéro la

fréquence du pyrosis ( $p < 0,001$ ), ainsi que la gravité du pyrosis diurne ( $p = 0,025$ ) et nocturne ( $p = 0,002$ ).

Dans une étude internationale contrôlée par témoin actif et menée à double insu auprès de 202 patients, l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour a donné des résultats comparables à l'administration de 20 mg d'oméprazole une fois par jour pour ce qui est du taux de guérison endoscopique. Le tableau 2.3 présente d'ailleurs le pourcentage de patients guéris à l'endoscopie après 4 et 8 semaines de traitement par l'un ou l'autre agent.

**Tableau 2.3 — Cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO — Pourcentage de patients guéris**

Semaine	Rabéprazole sodique 20 mg 1 fois par jour	Oméprazole 20 mg une fois par jour
	n = 100	n = 102
4	81 %	81 %
8	92 %	94 %

De plus, l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg de rabéprazole sodique a été aussi efficace que l'administration d'une dose de 20 mg d'oméprazole pour réduire la fréquence du pyrosis, pour atténuer la gravité du pyrosis diurne et nocturne, et pour réduire la quantité d'antiacides prise par jour.

#### Maintien à long terme de la cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse liée au RGO

Deux études multicentriques à double insu avec témoin placebo menées aux États-Unis sur une période de 52 semaines ont évalué dans quelle mesure se maintient la cicatrisation des érosions ou des ulcères dus au RGO, après un traitement antisécrétoire. Les patients de chacune de ces études — 209 dans l'une et 288 dans l'autre —, dont la méthodologie était identique, ont été répartis aléatoirement dans trois groupes devant recevoir 10 mg ou 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour, ou encore un placebo. Dans les deux études, le rabéprazole sodique s'est révélé significativement supérieur au placebo pour maintenir la cicatrisation des lésions dues au RGO. Le tableau 2.4 présente les résultats d'une analyse combinée des deux études pour ce qui est du pourcentage de patients présentant une rémission à l'endoscopie.

**Tableau 2.4 — Maintien à long terme de la cicatrisation de l'œsophagite érosive ou ulcéreuse due au RGO — Pourcentage de patients présentant une rémission à l'endoscopie**

Semaine	Rabéprazole sodique 10 mg 1 fois par jour	Rabéprazole sodique 20 mg 1 fois par jour	Placebo
	n = 159	n = 160	n = 169
4	87 %*	94 %*†	42 %
13	83 %*	92 %*†	36 %
26	82 %*	91 %*†	31 %
39	81 %*	89 %*†	30 %
52	75 %*	87 %*†	29 %

\* ( $p < 0,0001$ ) par rapport au placebo.

† ( $p < 0,05$ ) par rapport au rabéprazole sodique, administré à raison de 10 mg une fois par jour.

Dans les deux études multicentriques, le rabéprazole sodique a été significativement plus efficace que le placebo pour prévenir la récurrence du pyrosis ( $p < 0,001$ ) ainsi que pour réduire la gravité du pyrosis diurne ( $p < 0,001$ ) et nocturne ( $p \leq 0,003$ ).

### Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique

Deux études multicentriques contrôlées par placebo ont été menées à double insu aux États-Unis auprès de 316 patients présentant des brûlures d'estomac pendant le jour et la nuit. Pendant la semaine précédant la répartition aléatoire des patients, c'est-à-dire durant la phase de traitement par placebo, ces derniers ont signalé cinq épisodes ou plus de brûlures d'intensité modérée à très grave. L'endoscopie a confirmé que ces patients ne présentaient pas d'érosion de l'œsophage. Les patients ayant participé à l'étude n'avaient pas d'antécédents d'œsophagite. Avant d'entrer dans l'étude comme telle, les patients ont été sommés de ne plus prendre leur inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pendant 14 jours, afin de permettre l'apparition de signes d'atteinte de la muqueuse chez ceux qui étaient atteints d'une véritable œsophagite.

D'après les données combinées de ces deux études, la proportion de périodes sans brûlures d'estomac au cours des 4 semaines de traitement était significativement plus élevée ( $p < 0,001$ ) dans les groupes ayant reçu 10 mg (53 %) ou 20 mg (49 %) de rabéprazole que dans le groupe ayant reçu le placebo (25 %). En outre, les groupes sous rabéprazole (10 mg et 20 mg) ont signalé une réduction significative de la consommation d'antiacides par rapport aux sujets sous placebo pendant les 4 semaines de traitement ( $p < 0,001$ ). Les résultats obtenus sur la proportion des sujets ayant éprouvé un soulagement complet ou simplement satisfaisant des brûlures d'estomac au cours des deux études cliniques sont présentés dans les tableaux 2.5 et 2.6.

**Tableau 2.5 — Proportion de patients ayant signalé un soulagement complet ou satisfaisant des brûlures d'estomac dans le cadre de l'étude RAB-USA-2.**

	<b>PLACEBO</b> n (%) †	<b>Rabéprazole 10 mg qd</b> n (%) †	<b>Rabéprazole 20 mg qd</b> n (%) †
Patients retenus au départ	n = 68	n = 64	n = 67
Patients traités selon le protocole	n = 61	n = 59	n = 58
<u>Soulagement complet des brûlures</u>			
Semaine 2 à double insu	0 (0,0)	12 (18,8)	12 (17,9)
Semaine 4 à double insu	2 (2,9)	17 (26,6)	17 (25,4)
<u>Soulagement satisfaisant des brûlures</u>			
Semaine 2 à double insu	12 (17,6)	40 (62,5)	29 (43,3)
Semaine 4 à double insu	19 (27,9)	33 (51,6)	34 (50,7)

† Analyse basée sur les sujets retenus au départ.

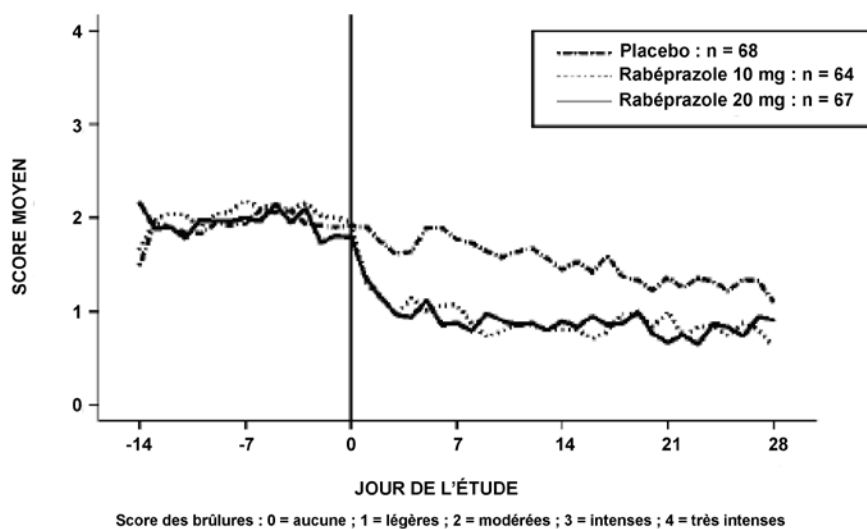
**Tableau 2.6 — Proportion de patients ayant signalé un soulagement complet ou satisfaisant des brûlures d'estomac dans le cadre de l'étude RAB-USA-3**

	<b>PLACEBO</b> n (%) †	<b>Rabéprazole 20 mg qd</b> n (%) †
Patients retenus au départ	n = 58	n = 59
Patients traités selon le protocole	n = 45	n = 45
<u>Soulagement complet des brûlures</u>		
Semaine 2 à double insu	2 (3,4)	13 (22,0)
Semaine 4 à double insu	2 (3,4)	17 (28,8)
<u>Soulagement satisfaisant des</u>		

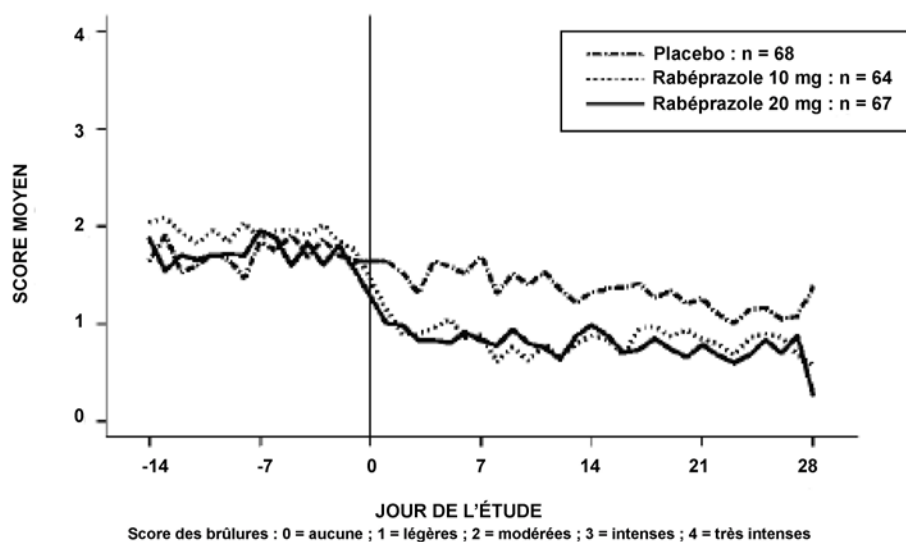
<u>brûlures</u>	15 (25,9)	33 (55,9)
Semaine 2 à double insu	12 (20,7)	30 (50,8)
Semaine 4 à double insu		

<sup>†</sup> Analyse basée sur les sujets retenus au départ.

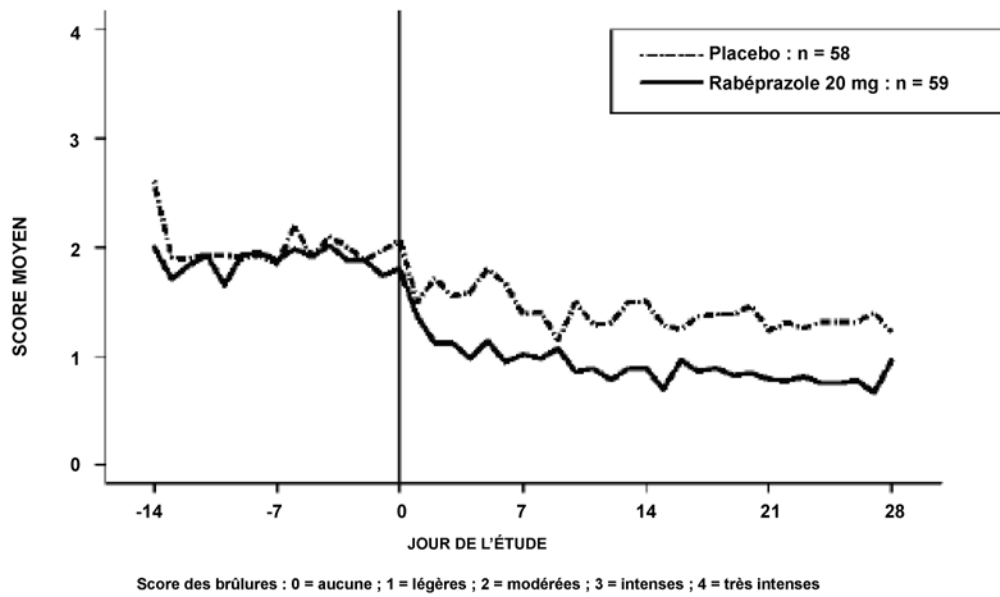
Au cours de la 4<sup>e</sup> semaine, la baisse moyenne des scores attribués aux brûlures d'estomac diurnes et nocturnes, par rapport aux valeurs de base, était significativement plus grande dans le groupe sous rabéprazole à 20 mg que dans le groupe sous placebo. Les figures 1 à 4 présentent un graphique du score moyen attribué aux brûlures diurnes et nocturnes en fonction du temps.



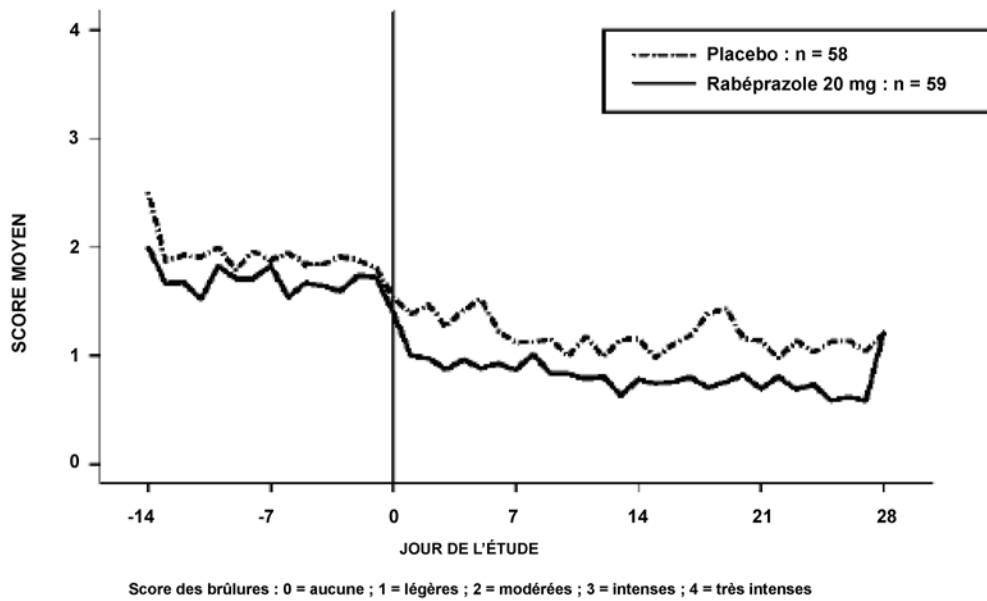
**Figure 1. Scores moyens des brûlures d'estomac diurnes RAB – USA – 2**



**Figure 2. Scores moyens des brûlures d'estomac nocturnes RAB – USA – 2**



**Figure 3. Scores moyens des brûlures d'estomac diurnes RAB – USA – 3**



**Figure 4. Scores moyens des brûlures d'estomac nocturnes RAB – USA – 3**

### Cicatrisation des ulcères duodénaux

Une étude multicentrique à double insu a été menée aux États-Unis afin de comparer l'efficacité de l'administration de 20 mg ou 40 mg de rabéprazole sodique une fois par jour à celle d'un placebo dans la cicatrisation des ulcères duodénaux confirmés par endoscopie. Cent patients ont été traités pendant un maximum de 4 semaines. Le rabéprazole sodique s'est révélé significativement supérieur au placebo pour ce qui a trait à la cicatrisation des ulcères duodénaux. Les pourcentages de guérison observée par endoscopie sont présentés dans le tableau 2.7.

**Tableau 2.7 — Pourcentage de patients dont l'ulcère duodéal a cicatrisé**

Semaine	Rabéprazole sodique à 20 mg <i>qd</i>	Placebo
	n = 34	n = 33
2	44 %	21 %
4	79 %*	39 %

\* p = 0,001 par rapport au placebo.

La fréquence des douleurs ulcéreuses ( $p < 0,001$ ) et l'intensité des douleurs diurnes ( $p = 0,002$ ) et nocturnes ( $p = 0,001$ ) signalées par les patients ayant reçu du rabéprazole sodique à raison de 20 mg/j étaient significativement plus faibles que celles signalées par les sujets sous placebo. En outre, le rabéprazole sodique s'est révélé significativement plus efficace que le placebo pour réduire l'utilisation quotidienne des antiacides ( $p < 0,001$ ).

Une étude multicentrique à double insu menée aux États-Unis auprès de 376 patients atteints d'ulcères duodénaux confirmés par endoscopie a comparé les effets de l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour à ceux de la ranitidine, à raison de 150 mg deux fois par jour pendant 4 semaines ou moins. Le tableau 2.8 présente le pourcentage de patients présentant une cicatrisation à l'endoscopie après 2 et 4 semaines de traitement.

**Tableau 2.8 — Pourcentage de patients dont l'ulcère duodéal a cicatrisé**

Semaine	Rabéprazole sodique à 20 mg <i>qd</i>	Ranitidine à 150 mg <i>bid</i>
	n = 188	n = 188
2	40 % *	26 %
4	83 % +	73 %

\* p = 0,002 par rapport à la ranitidine.

+ p = 0,017 par rapport à la ranitidine.

Qui plus est, l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique par jour s'est révélée significativement plus efficace que l'utilisation de 150 mg de ranitidine *bid* pour réduire à zéro la fréquence des douleurs ulcéreuses (semaine 2,  $p = 0,006$ ), pour atténuer l'intensité des douleurs ulcéreuses nocturnes (semaine 2,  $p = 0,044$ ) et pour réduire l'utilisation d'antiacides ( $p = 0,037$ ).

Un essai international à double insu contrôlé par substance active a été mené auprès de 205 patients afin de comparer les effets de l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique une fois par jour à ceux de l'utilisation de 20 mg d'oméprazole, également une fois par jour. En ce qui concerne la cicatrisation des ulcères duodénaux confirmés par endoscopie, les effets du rabéprazole sodique ont été comparables à ceux de l'oméprazole chez les patients ayant été traités



pendant un maximum de 4 semaines. Le tableau 2.9 présente le pourcentage de patients présentant une cicatrisation à l'endoscopie après 2 et 4 semaines de traitement.

**Tableau 2.9 — Pourcentage de patients dont l'ulcère duodénal a cicatrisé.**

Semaine	Rabéprazole sodique à 20 mg <i>qd</i>	Oméprazole à 20 mg <i>qd</i>
2	n = 102 69 %	n = 103 61 %
4	98 %	93 %

De plus, l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique par jour s'est révélée significativement plus efficace ( $p = 0,038$ ) que l'utilisation de 20 mg d'oméprazole *qd* pour atténuer l'intensité des douleurs ulcéreuses diurnes à la semaine 4.

#### Cicatrisation des ulcères gastriques

Dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu menée aux États-Unis en vue de comparer l'efficacité de 20 mg ou 40 mg de rabéprazole sodique à celle d'un placebo relativement à la cicatrisation des ulcères gastriques confirmés par endoscopie, 94 patients ont été traités pendant un maximum de 6 semaines à raison d'une dose par jour. À cet effet, le rabéprazole sodique s'est révélé significativement supérieur au placebo, ce dont témoigne le tableau 2.10, qui présente le pourcentage de patients chez qui l'endoscopie a montré une guérison de la lésion aux semaines 3 et 6.

**Tableau 2.10 — Pourcentage de patients dont l'ulcère gastrique a cicatrisé**

Semaine	Rabéprazole sodique à 20 mg <i>qd</i>	Placebo
3	n = 32 32 %	n = 31 29 %
6	90 %*	39 %

\*  $p < 0,001$  par rapport au placebo.

Également, les patients traités par le rabéprazole sodique à 20 mg *qd* pendant 6 semaines ont eu nettement moins besoin d'antiacides par jour que les sujets sous placebo ( $p = 0,039$ ).

Dans le cadre de deux essais contrôlés par substance active comparant le rabéprazole sodique (20 mg/j) à la ranitidine (150 mg *bid*) dans le premier, mené aux États-Unis, et à l'oméprazole (20 mg) dans le second, effectué en Europe, le taux de cicatrisation endoscopique des ulcères gastriques après 3 et 6 semaines était identique dans chacun des traitements.

Dans l'étude européenne comparant l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique par jour à l'emploi de 20 mg/j d'oméprazole, le rabéprazole sodique a été significativement supérieur à l'oméprazole pour réduire la fréquence des douleurs ulcéreuses (semaine 6,  $p = 0,006$ ), pour diminuer l'intensité des douleurs ulcéreuses diurnes (semaine 3,  $p = 0,023$ ) et pour atténuer complètement l'intensité des douleurs nocturnes (semaine 6,  $p = 0,022$ ).

#### Éradication de *H. pylori*

L'étude multicentrique à double insu 604 réalisée aux États-Unis avait pour but de comparer, chez des groupes parallèles, le rabéprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine, administrés pendant 3, 7 ou 10 jours, à l'oméprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine, administrés pendant 10 jours. Au cours de cette étude, des patients présentant une infection à *H. pylori* ont été stratifiés dans un rapport de 1:1, la moitié d'entre eux ayant un ulcère duodénal et l'autre moitié n'en ayant pas. Le traitement consistait en l'administration soit de 20 mg de rabéprazole en association avec 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine pris deux fois par jour (RAC), soit de 20 mg d'oméprazole en association avec 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine pris deux fois par jour (OAC). Les résultats sont présentés dans le tableau 1.1 de la section **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**. Selon l'évaluation des taux de réponse bactériologique (c.-à-d. l'éradication de *H. pylori*), les traitements RAC de 7 et de 10 jours ont eu des effets équivalents à ceux du traitement OAC de 10 jours, tant chez les patients retenus au départ que chez les patients ayant été traités conformément au protocole. L'ensemble de données du groupe de patients retenus au départ a montré que les traitements RAC de 7 et de 10 jours entraînaient des taux de réponse de 77 % et 78 % respectivement, alors qu'avec les 10 jours de traitement OAC, ce taux était de 73 %. Dans l'ensemble de données du groupe traité conformément au protocole, les taux de guérison produite par les traitements RAC de 7 et de 10 jours étaient de 84 % et 86 %, tandis que dans le cas du traitement OAC de 10 jours, le taux s'élevait à 82 %. Les taux d'éradication produite par le traitement RAC de 3 jours ont été inférieurs et non équivalents à ceux des deux autres schémas thérapeutiques. Les données du tableau 1.1 montrent que l'éradication de *H. pylori*, définie comme un résultat négatif à l'épreuve respiratoire à l'urée (<sup>13</sup>C-UBT) après 6 semaines ou plus de traitement, a été équivalente dans les deux types de traitement.

Une proportion élevée de *H. pylori* sensibles à la clarithromycine ont été éradiqués grâce aux traitements RAC de 7 et de 10 jours, soit 80 % et 83 % chez les patients retenus au départ et 90 % et 91 % chez ceux qui ont reçu le traitement conformément au protocole. Le taux d'éradication de *H. pylori* a été faible chez les patients porteurs d'une souche résistante à la clarithromycine (voir le tableau 2.4).

L'étude multicentrique à double insu 603 réalisée en Europe avait pour but de comparer, chez des groupes parallèles, le rabéprazole et l'oméprazole en trithérapie (IPP, amoxicilline et clarithromycine) administrés pendant 7 jours dans l'objectif d'éradiquer *H. pylori* chez des patients présentant un ulcère gastroduodénal documenté. Le traitement consistait en l'administration de 20 mg de rabéprazole en association avec 500 mg de clarithromycine et 1000 mg d'amoxicilline tous pris deux fois par jour, ou en l'administration de 20 mg d'oméprazole en association avec 500 mg de clarithromycine et 1000 mg d'amoxicilline, tous pris deux fois par jour également.

L'éradication de *H. pylori* a été considérée comme efficace si, lors des deux épreuves effectuées après la 5<sup>e</sup> et la 13<sup>e</sup> semaine de traitement, les résultats du test respiratoire à l'urée (<sup>13</sup>C-UBT) étaient négatifs. Les résultats de cette étude ont confirmé l'efficacité du traitement RAC pendant 7 jours dans l'éradication de *H. pylori*. Ainsi, chez les patients retenus au départ, le traitement par le rabéprazole (RAC) a-t-il entraîné un taux d'éradication de 84 %, alors qu'avec l'oméprazole (OAC), ce dernier s'est élevé à 72 %. Chez les patients traités conformément au protocole, ces taux étaient de 94 % et 84 % respectivement (voir le tableau 1.1).

### Traitement des troubles d'hypersécrétion, y compris le syndrome de Zollinger-Ellison

Douze patients présentant un syndrome d'hypersécrétion gastrique idiopathique ou un syndrome de Zollinger-Ellison ont été traités avec succès par l'administration de doses de 20 mg à 120 mg de rabéprazole sodique pendant une période allant jusqu'à 12 mois. L'administration de rabéprazole sodique a entraîné une inhibition satisfaisante de la sécrétion d'acide gastrique chez tous les patients, ainsi qu'une résolution complète des signes et symptômes de maladie acido-peptique, le cas échéant. Le rabéprazole sodique a également prévenu la récurrence de l'hypersécrétion gastrique et les manifestations de la maladie peptique chez tous les patients. Les fortes doses de rabéprazole sodique employées chez ce petit nombre de patients n'ont entraîné aucun effet indésirable médicamenteux.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

#### Effets sur la sécrétion d'acide gastrique

Le rabéprazole sodique s'est révélé un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique basale ou stimulée par l'histamine chez le rat et le chien, mais cette inhibition était plus prononcée en cas d'hyperacidité que dans des conditions basales. La DE<sub>50</sub> du rabéprazole sodique comme inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique dans diverses conditions est présentée dans le tableau 2.11.

**Tableau 2.11 — DE<sub>50</sub> du rabéprazole sodique relativement à l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique**

<b>Animal</b>	<b>Modèle</b>	<b>Sécrétion d'acide</b>	<b>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
rat	ligature du pylore	basale	3,4
rat	ligature du pylore	basale	~ 3
rat	ligature du pylore	stimulée par l'histamine	~ 1
rat	fistule gastrique aiguë	stimulée par l'histamine	~ 1,4
chien	fistule gastrique chronique	stimulée par l'histamine	0,06

#### Effets anti-ulcéreux

Le rabéprazole sodique a exercé des effets anti-ulcéreux marqués dans plusieurs modèles d'ulcérogénèse : ulcères provoqués par un mélange d'acide chlorhydrique et d'éthanol, ulcère de stress par immersion dans l'eau ou par exposition au froid, ulcères duodénaux provoqués par la cystéamine ou par l'acide acétique et ulcères de Shay chez le rat. La DE<sub>50</sub> du rabéprazole pour l'activité anti-ulcéreuse dans divers modèles figure dans le tableau 2.12.

**Tableau 2.12 — DE<sub>50</sub> du rabéprazole sodique relativement à l'activité anti-ulcéreuse**

<b>Animal</b>	<b>Modèle d'ulcérogénèse</b>	<b>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
rat	mélange HCl-EtOH	~ 17
rat	ulcère de stress par immersion dans l'eau	~ 3,9
rat	ulcère de stress par exposition au froid	~ 3,5

La puissance de l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par le rabéprazole sodique a été semblable dans tous les modèles, sauf dans celui de l'ulcère grave causé par le mélange HCl-EtOH.

### Durée de l'effet antisécrétoire

Vraisemblablement fonction de la dose, la durée de l'action antisécrétoire chez des chiens conscients porteurs d'une fistule gastrique à demeure ayant reçu une dose unique de l'un ou l'autre agent par voie intraduodénale (i.d.) après stimulation par l'histamine ou la pentagastrine a été plus longue avec l'oméprazole qu'avec le rabéprazole sodique sur une période de 24 heures. L'effet inhibiteur de chacun des agents sur la sécrétion gastrique ne s'est pas révélé cumulatif et, comme en témoignent les taux plasmatiques de gastrine, l'effet médicamenteux du rabéprazole sodique n'était plus décelable trois jours après l'arrêt du traitement.

### Effets inhibiteurs des métabolites du rabéprazole sodique sur la sécrétion d'acide gastrique

Les métabolites desméthyle (M3) et thioéther (M1) du rabéprazole sodique inhibent tous deux la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine chez les chiens porteurs d'une fistule gastrique à demeure, mais cette inhibition est plus faible que celle produite par la molécule mère.

Une série d'études ont été effectuées afin de déterminer les effets du rabéprazole sodique sur l'activité de la pompe à protons ( $H^+ - K^+$  ATPase).

Trois modèles expérimentaux ont été utilisés pour étudier le ou les mécanismes permettant la normalisation de la sécrétion d'acide gastrique une fois que la pompe à protons ( $H^+ - K^+$  ATPase) a irréversiblement été inhibée par le rabéprazole sodique. D'aucuns ont émis l'hypothèse que la synthèse de nouvelles molécules d' $H^+ - K^+$  ATPase ainsi que la dissociation du complexe enzyme-inhibiteur par le concours du glutathion réduit extracellulaire endogène joueraient un rôle dans le retour de la sécrétion d'acide gastrique chez le chien.

### Effets anti-ulcéreux

Contrairement aux antagonistes des récepteurs  $H_2$  de l'histamine (cimétidine et famotidine), le rabéprazole sodique n'inhibe pas la cicatrisation des lésions ni la régénération du collagène dans les ulcères provoqués par le mélange HCl-EtOH chez le rat.

### Études sur la motilité gastro-intestinale

Le rabéprazole sodique n'a pas eu d'effet significatif sur la vidange gastrique ou le temps de transit intestinal aux doses de 1, 3, 10 ou 30 mg/kg chez la souris. L'administration de 50 mg/kg de rabéprazole sodique par voie i.d. n'a entraîné aucun effet évident ou significatif sur la motilité gastrique ou duodénale. La motilité gastrique a cependant été réduite pendant 40 à 60 minutes après l'administration d'une dose de 100 mg/kg i.d., et pendant 90 minutes après l'administration d'une dose de 200 mg/kg i.d. Le rabéprazole sodique n'a pas exercé d'effet significatif sur les sécrétions biliaires et pancréatiques chez le rat anesthésié.

### Pharmacocinétique

#### Absorption et pharmacocinétique

Le rabéprazole sodique est instable en milieu acide et subit une décomposition pH-dépendante particulièrement rapide lorsque le pH est  $< 4 - 5$ . Il est rapidement absorbé chez la souris, le rat, le lapin et le chien après administration orale dans une solution non tamponnée, mais au pH gastrique, sa biodisponibilité est faible. Elle augmente cependant lorsque l'agent est protégé de l'acidité gastrique, par exemple lorsqu'il est administré par voie orale dans un tampon de

bicarbonate de sodium (rongeurs et chien), lorsque les animaux sont traités au préalable avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (rat, chien), qu'ils reçoivent une ration alimentaire plus petite (rat, chien) ou encore quand le médicament est administré directement dans le duodénum (rat) ou sous forme de comprimés entérosolubles (chien, études au long cours). Par contre, le prétraitement par la pentagastrine i.m., qui stimule la sécrétion d'acide gastrique, réduit sensiblement la  $C_{max}$  et l'ASC du rabéprazole sodique administré par voie orale chez le chien.

#### Influence de la stéréo-isomérisation sur la pharmacocinétique

Administrés séparément par voie p.o. (1,5 mg/kg dans l'eau) ou par voie i.v. (1,5 mg/kg dans du soluté physiologique) chez le beagle, les énantiomères R(+) et S(-) du rabéprazole sodique présentent chacun leur propre pharmacocinétique, différente de celle de l'autre stéréo-isomère. La même différence a été observée après coadministration du racémate R,S(±), par voie p.o. comme par voie i.v. (3 mg/kg). Bien que le volume de distribution de l'énantiomère R(+) soit semblable à celui de l'énantiomère S(-), la clairance totale du R(+)-rabéprazole sodique vaut environ la moitié de celle du S(-)-rabéprazole sodique, et le rapport de la demi-vie plasmatique ainsi que de l'ASC des deux énantiomères après administration i.v. s'élève à environ 2.0. L'augmentation de la clairance de l'énantiomère S(-) et la demi-vie plus courte du S(-)-rabéprazole sodique sont probablement dues à un métabolisme plus rapide, comme en témoigne le fait que les concentrations plasmatiques de métabolite M-2 (sulfone) soient beaucoup plus élevées après l'administration de l'énantiomère S(-). Les énantiomères du rabéprazole ne subissent pour ainsi dire aucune inversion de configuration notable *in vivo*.

Chez le rat, la coadministration des deux énantiomères du rabéprazole sodique sous forme de racémate (40 mg/kg, i.v.) a donné à peu près les mêmes résultats pharmacocinétiques que l'administration séparée des deux énantiomères (20 mg/kg, i.v.). Le rapport R/S était de 1,34 pour l'ASC, de 0,67 pour la clairance totale et de 0,62 pour le volume de distribution. La demi-vie plasmatique de chaque énantiomère était à peu près équivalente à celle de l'autre. Les principaux métabolites étaient le thioéther (M1) et le desméthylthioéther (M3), deux molécules optiquement inactives. Le fait que l'énantiomère S(-) possède un plus grand volume de distribution que l'énantiomère R(+) cadre avec son plus faible taux de liaison aux protéines.

#### Liaison aux protéines et pénétration dans les érythrocytes

Des différences ont été observées entre le rabéprazole racémique et chacun des énantiomères en ce qui a trait à la liaison *in vitro* de cet agent aux protéines plasmatiques de diverses espèces animales, notamment l'être humain, le rat et le beagle. La liaison aux protéines, dans le plasma de l'homme et du chien, était la même pour les deux énantiomères, mais dans le plasma du rat, la liaison de l'énantiomère S(-) était significativement plus faible que celle de l'énantiomère R(+). *Ex vivo*, la liaison du rabéprazole marqué au  $^{14}C$ , après administration orale, était moindre chez le chien et le rat, et présentait une diminution en fonction du temps, ce qui témoigne d'une liaison plus faible des métabolites présents en plus grande concentration que le rabéprazole sodique *in vivo*. Le  $^{14}C$ -rabéprazole pénètre rapidement dans les érythrocytes *in vitro*, mais dans une proportion beaucoup plus petite dans ceux du sang humain que dans ceux du sang de rat.

#### Distribution tissulaire

La distribution de la radioactivité dans les tissus a été déterminée par administration orale de 10 mg/kg de  $^{14}C$ -E3810 à des beagles. Sauf en ce qui a trait à la glande thyroïde et aux structures pigmentées de l'œil (corps ciliaire > iris >> choroïde), la radioactivité a diminué parallèlement

dans les tissus et dans le plasma et, au jour 28, elle était inférieure à 0,2 µg•Éq/g. Dans une autre étude, la distribution tissulaire a été semblable après administration p.o. et i.v. et, huit jours après l'administration de la dose, la radioactivité était toujours plus élevée dans la thyroïde, le corps et la choroïde — et dans une moindre mesure dans le cristallin et la rétine — que dans le plasma. Une demi-heure après l'administration i.v. du produit marqué, la radioactivité dans la muqueuse gastrique était deux fois plus élevée que dans le plasma. L'administration préalable de pentagastrine a entraîné de plus forts taux de radioactivité dans la muqueuse gastrique du chien. Une radioactivité intracellulaire élevée a été détectée dans le culot d'homogénats de cellules de la muqueuse gastrique après centrifugation à 105 000 g, site de liaison intracellulaire du E3810 (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase).

La radioactivité a rapidement disparu du plasma et des tissus après administration intraduodénale de 20 mg/kg de <sup>14</sup>C-rabéprazole, mais elle a persisté dans les cellules sanguines, la thyroïde, la rate, les surrénales et le foie, où sa concentration était encore supérieure aux taux plasmatiques neuf jours plus tard.

Le profil de distribution tissulaire des métabolites du rabéprazole a été étudié par administration intraduodénale de 20 mg/kg de <sup>14</sup>C-rabéprazole à des rats mâles. Les métabolites M5 et M6 (dérivés mercapturique et carboxylique respectivement) sont les principaux métabolites dans tous les tissus, à l'exception du tissu gastrique, où c'est le métabolite M1 (thioéther du E3810) qui prédomine.

Une heure après l'administration d'une dose i.v. de 5 mg/kg de <sup>14</sup>C-rabéprazole à des rats Sprague-Dawley, la muqueuse gastrique présentait le taux le plus élevé de <sup>14</sup>C-rabéprazole, suivie par ordre décroissant de l'estomac glandulaire, des reins, de la vessie, du foie, des hémocytes, de l'intestin grêle et de la thyroïde. Après 168 heures, ce sont les hémocytes qui présentaient la concentration la plus élevée de <sup>14</sup>C-rabéprazole.

La distribution tissulaire de la radioactivité, la cinétique d'élimination et le profil métabolique du <sup>14</sup>C-E3810 étaient tous semblables après administration i.d. d'une dose unique de 20 mg/kg et de doses orales multiples de 10 mg/kg/j pendant 14 jours.

Exception faite du tractus gastro-intestinal, les organes maternels dans lesquels ont été décelées les plus fortes concentrations de radioactivité tissulaire après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg/kg de <sup>14</sup>C-rabéprazole à des rates enceintes les 12<sup>e</sup> et 19<sup>e</sup> jours de la gestation sont le foie et les reins. Au bout de 24 heures, la radioactivité avait décliné dans tous les tissus, sauf dans l'estomac et la thyroïde. Aucune accumulation substantielle de <sup>14</sup>C-rabéprazole (0,01 % à 1,16 % de la dose administrée) n'a été observée dans les tissus fœtaux après administration de <sup>14</sup>C-rabéprazole à des rates enceintes les 12<sup>e</sup> et 19<sup>e</sup> jours de la gestation. D'importants taux de radioactivité (2 à 7 fois supérieurs aux taux sanguins) ont été observés dans le lait (prélevé dans l'estomac des nouveau-nés) après administration orale de <sup>14</sup>C-rabéprazole à des rates en lactation le 14<sup>e</sup> jour après l'accouchement.

## **Pharmacologie humaine**

### Pharmacodynamie et *Helicobacter pylori*

Vingt-quatre volontaires sains (14 hommes et 10 femmes) présentant une infection à *H. pylori* confirmée par évaluation sérologique et test à l'urée (<sup>13</sup>C-UBT) ont reçu un traitement consistant en l'administration de citrate de bismuth ranitidine, tétracycline et clarithromycine, afin d'éradiquer la bactérie. Ce schéma d'éradication a été suivi d'une période de quatre semaines sans traitement, après quoi, du rabéprazole, de l'oméprazole, du lansoprazole et un placebo ont été administrés selon un plan croisé. L'effet de l'éradication de *H. pylori* sur l'acidité intragastrique sur 24 heures a ensuite été évalué, de même que la concentration plasmatique de la gastrine. Les données intéressant le placebo et le rabéprazole sont présentées dans le tableau 2.13.

**Tableau 2.13 — Acidité intragastrique sur 24 heures le 7<sup>e</sup> jour du traitement – Patients retenus au départ**

Paramètre	Rabéprazole 20 mg x 7 jours		Placebo	
	Avant éradication	Après éradication	Avant éradication	Après éradication
pH moyen (ÉT)	5,9 (1,8)	3,8 (1,9)	2,1 (1,3)	2,1 (0,8)
% moyen de temps <sup>a</sup> pH > 4	84,96	64,09	12,90	5,62
% moyen de temps <sup>a</sup> pH > 3	91,89	77,42	23,24	18,72
ASC <sub>0-24h</sub> <sup>b</sup>	26,91	105,45	604,34	694,14

<sup>a</sup> La moyenne est ajustée selon l'analyse de variance.

<sup>b</sup> Valeurs moyennes exprimées en mmol•h/L.

## MICROBIOLOGIE

### *Helicobacter pylori*

Des tests de sensibilité à l'amoxicilline et à la clarithromycine ont été effectués sur divers isolats de *H. pylori* par la méthode des dilutions en gélose, ce qui a permis de déterminer les concentrations minimales inhibitrices de ces deux agents.

### Incidence d'isolats cliniques antibiorésistants

Résistance avant le traitement : Le taux de résistance de *H. pylori* à la clarithromycine avant le traitement (CMI ≥ 1 mcg/mL) était de 9 % (51/560) au départ, pour l'ensemble des groupes de traitement réunis. Au total, plus de 99 % (558/560) des patients présentaient des isolats de *H. pylori* considérés comme sensibles à l'amoxicilline au départ (CMI ≤ 0,25 mcg/mL). Deux patients présentaient au départ des isolats de *H. pylori* pour lesquels la CMI d'amoxicilline était de 0,5 mcg/mL.

Résultats des tests de sensibilité à la clarithromycine et résultats cliniques et bactériologiques : Le tableau 2.14 présente les résultats de la sensibilité initiale de *H. pylori* à la clarithromycine ainsi que les résultats concernant l'éradication de la bactérie par l'administration de 20 mg de rabéprazole sodique en association avec 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine (RAC) pendant 7 et 10 jours (Étude multicentrique 604 réalisée aux É.-U.).

**Tableau 2.14 — Résultats des tests de sensibilité et résultats cliniques/bactériologiques<sup>a</sup> réalisés avec la clarithromycine en trithérapie — Sujets retenus au départ**

Durée du traitement RAC (jours)	Résultats pour la clarithromycine avant le traitement	Nombre total	<i>H. pylori</i> négatif (éradiqué)	<i>H. pylori</i> positif (non éradiqué)			
				Résultats du test de sensibilité après le traitement			
				S <sup>b</sup>	I <sup>b</sup>	R <sup>b</sup>	Aucune CMI
7	Sensible <sup>b</sup>	129	103	2	0	1	23
7	Intermédiaire <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0
7	Résistant <sup>b</sup>	16	5	2	1	4	4
10	Sensible <sup>b</sup>	133	111	3	1	2	16
10	Intermédiaire <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0
10	Résistant <sup>b</sup>	9	1	0	0	5	3

<sup>a</sup> Ne comprend que les patients pour lesquels on dispose de résultats d'épreuve de sensibilité à la clarithromycine avant et après le traitement.

<sup>b</sup> Sensible (S) CMI ≤ 0,25 mcg/mL, Intermédiaire (I) CMI = 0,5 mcg/mL, Résistant (R) CMI ≥ 1 mcg/mL.

Les patients chez qui *H. pylori* n'a pas été éradiqué par l'administration de la trithérapie RAC (rabéprazole/amoxicilline/clarithromycine) pourraient présenter des isolats cliniques résistants à la clarithromycine. On doit donc si possible effectuer des épreuves de sensibilité à cet agent. Les patients qui sont infectés par une souche de *H. pylori* résistante à la clarithromycine ne doivent pas être traités de nouveau par une association médicamenteuse comprenant de la clarithromycine.

Résultats des tests de sensibilité à l'amoxicilline et résultats cliniques et bactériologiques : Dans l'étude multicentrique 604 réalisée aux É.-U., plus de 99 % (558/560) des patients au total présentaient des isolats de *H. pylori* considérés comme sensibles à l'amoxicilline au départ (CMI ≤ 0,25 mcg/mL). Deux patients présentaient au départ des isolats de *H. pylori* pour lesquels la CMI d'amoxicilline était de 0,5 mcg/mL, isolats initialement résistants à la clarithromycine dans les deux cas. Dans un cas, *H. pylori* a été éradiqué. Parmi les patients chez qui *H. pylori* était considéré comme sensible à l'amoxicilline avant le traitement (CMI ≤ 0,25 mcg/mL), 75 % (107/145) de ceux ayant reçu le traitement pendant 7 jours et 79 % (112/142) de ceux l'ayant reçu pendant 10 jours ont été débarrassés de la bactérie. Aucune souche de *H. pylori* n'est devenue résistante à l'amoxicilline au cours du traitement.

Activité du rabéprazole contre *H. pylori* : *In vitro*, le rabéprazole employé seul est actif contre *H. pylori*. La plage de CMI observée avec 15 isolats s'étend de 0,4 à 3,1 mcg/mL. La CMI<sub>50</sub> est de 1,6 mcg/mL et la CMI<sub>90</sub>, de 3,1 mcg/mL.

## TOXICOLOGIE

### Études sur la toxicité aiguë (dose unique)

Des études sur la toxicité aiguë du rabéprazole, de ses métabolites, de ses sous-produits de synthèse, de ses produits de dégradation et de ses énantiomères ont été menées chez la souris, le rat et le chien (tableau 2.15).

Chez la souris et le rat, la DL<sub>50</sub> orale et la DL<sub>50</sub> intraveineuse étaient respectivement ≥ 1000 mg/kg et ≥ 150 mg/kg. Les signes cliniques d'intoxication étaient les suivants : dyspnée,



prostration, salivation, mydriase, convulsions et mort. Chez les chiens, la dose létale par voie orale dépassait les 2000 mg/kg. Les signes cliniques de toxicité causés par des doses orales de 400 et de 2000 mg/kg comprenaient une diarrhée aqueuse, des convulsions toniques, des vomissements, de la salivation et la prostration. Aucun effet toxique tardif n'a été noté dans ces études.

**Tableau 2.15 — Études sur la toxicité aiguë du rabéprazole (dose unique)**

Animal/ Souche (État)	Nombre/ sexe/ groupe	Voie d'administration/ Excipient	Dose	Durée	DL <sub>50</sub> ou DSEO	
					M	F
Souris/ICR (voie orale : à jeun depuis 19-22 h avant l'administration ; voie i.v. : alimentation à volonté)	5 par sexe par groupe	p.o. (gavage)/ eau purifiée	Mâles : 629, 786, 983, 1229, 1536, 1920 et 2400 mg/kg. Femelles : 629, 786, 983, 1229, 1536, 1920, 2400 et 3000 mg/kg	Dose unique	1206	1012
		i.v./ soluté physiologique	Mâles : 131, 164, 205, 256 et 320 mg/kg Femelles : 164, 205, 229, 256 et 320 mg/kg		220	237
Rat/Slc: SD (voie orale : à jeun depuis 17-24 h avant l'administration ; voie i.v. : alimentation à volonté)	5 par sexe par groupe	p.o. (gavage)/ eau purifiée	Mâles : 819, 1024, 1280, 1431, 1600 et 2000 mg/kg Femelles : 655, 819, 1024, 1280, 1600 et 2000 mg/kg	Dose unique	1447	1322
		i.v./ soluté physiologique	Mâles : 98, 123, 154, 172 et 192 mg/kg Femelles : 98, 123, 154, 192, 240 et 300 mg/kg		157	152
Rat Slc:SD (alimentation à volonté)	5 par sexe par groupe	i.v./ NaOH et soluté physiologique	0, 50, 100 et 200 mg S(-) E3810*/kg  50, 100 et 200 mg R(+) E3810*/kg	Dose unique	Non déterminé	Non déterminé
Rat/Slc: SD (jeûne durant la nuit)	5 par sexe par groupe	Produits de dégradation I et II et impureté p.o. (gavage)  Métabolite i.v/ solution de méthylcellulose à 0,5 %	Produit de dégradation I: 0, 500 et 1500 mg/kg  Produit de dégradation II: 50, 150 et 500 mg/kg  Impureté : 500 et 1500 mg/kg  Métabolite : 0, 10, 30 mg/kg (mâles et femelles), 100 mg/kg (mâles seulement).	Dose unique	Non déterminé	Non déterminé
Chien/Beagle (alimentation à	1 par sexe par	p.o.(gavage)/ eau purifiée	80, 400 et 2000 mg/kg	Dose unique	> 2000	> 2000

volonté)	groupe					
----------	--------	--	--	--	--	--

\* Rabéprazole sodique

### **Études sur la toxicité à long terme (doses multiples)**

La toxicité à long terme du rabéprazole sodique a été étudiée chez la souris, le rat et le chien après administration par voies orale et intraveineuse. Les souris ont reçu des doses orales de 2 à 400 mg/kg pendant un maximum de 104 semaines. Les rats ont reçu des doses orales de 1 à 300 mg/kg pendant tout au plus 13 semaines et des doses intraveineuses de 1 à 75 mg/kg pendant une période maximale de quatre semaines. Les chiens ont quant à eux reçu des doses orales de 0,1 à 30 mg/kg pendant 52 semaines au plus, et des doses intraveineuses de 1 à 25 mg/kg pendant un maximum de 14 jours.

#### Souris

Disparaissant au bout de 30 minutes, les signes de toxicité (plus manifestes chez les mâles) observés chez les souris ayant reçu 400 mg/kg comprennent la torpeur, l'ataxie, l'hypopnée, la bradypnée et la prostration. Une augmentation du poids de l'estomac et/ou du foie a été observée aux doses de 25, 100 et 400 mg/kg, de même qu'un épaissement de la muqueuse glandulaire de l'estomac et/ou une gastropathie hyperplasique. On a conclu que jusqu'à concurrence de 200 mg/kg (100 mg/kg après la 41<sup>e</sup> semaine), l'administration de rabéprazole sodique par voie orale pendant 88 semaines chez les mâles et 104 semaines chez les femelles ne présente aucun signe de potentiel oncogène. Plusieurs modifications attribuables à l'activité pharmacologique du rabéprazole sodique ont été observées dans l'estomac des animaux ayant reçu la dose de 200 mg/kg (100 mg/kg après la 41<sup>e</sup> semaine).

#### Rat

Peu importe la dose reçue (5, 15, 30, 60 et 120 mg/kg [femelles seulement]), les rats ont bien toléré le rabéprazole sodique, comme en témoigne le fait que l'administration du produit par gavage sur une période de six mois n'a produit que des modifications morphologiques mineures n'ayant entraîné ni trouble de croissance, ni morbidité ou mortalité. Des modifications associées au médicament ont été observées dans les reins, le thymus, l'estomac et/ou la thyroïde aux doses  $\geq$  15 mg/kg. Aucun effet n'a été observé à la dose de 5 mg/kg.

Les modifications gastriques observées chez les rats ayant reçu des doses de 1, 5 ou 25 mg/kg par gavage lors d'une étude de 52 semaines n'ont pas été considérées comme des effets toxiques du rabéprazole sodique mais plutôt comme des manifestations attribuables aux effets pharmacologiques prévus de cet agent. La dose ne produisant aucun effet indésirable observable a été de 5 mg/kg.

L'administration intraveineuse de 75 mg/kg de rabéprazole sodique pendant 14 jours chez le rat a entraîné des signes cliniques tels que l'hypoactivité, la salivation, le décubitus ventral et le rougissement du museau, mais ces signes ont disparu une heure après l'administration. Le poids du thymus a diminué et celui du foie a augmenté.

#### Chien

Le rabéprazole sodique n'a eu aucun effet toxique sur le foie, les reins, le cœur ou les poumons aux doses de  $\leq$  30 mg/kg administrées par voie orale. En raison de la diminution du poids du

thymus observée chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg, on a déterminé que la dose ne produisant pas d'effet observable était de 10 mg/kg.

Des chiens et des chiennes ont reçu des doses de rabéprazole sodique (0,1, 0,3 ou 1,0 mg/kg) ou d'oméprazole (0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg) par voie orale pendant une période de 13 semaines suivie d'une période de récupération de 13 semaines également. Les réponses pharmacologiques attendues (hausse de la gastrinémie et modifications gastriques) ont été observées avec chacun de ces inhibiteurs de la pompe à protons. Les modifications gastriques observées avec la dose de 0,3 mg/kg de l'un et l'autre produits ont été réversibles. Aucune lésion gastrique n'a été notée par suite de l'administration du rabéprazole sodique à la dose de 0,1 mg/kg. Aucun des deux médicaments n'a eu d'effet sur d'autres organes.

Des selles molles et aqueuses ainsi que des vomissements ont été observés chez des chiens ayant reçu 8 ou 25 mg/kg de rabéprazole sodique dans le cadre d'une étude de un an suivie d'une phase de réversibilité de deux mois. Les modifications des paramètres de biochimie clinique observées comprenaient une hausse des taux de cholestérol et des triglycérides ainsi qu'une diminution des taux de chlorure et des protéines totales. Les groupes traités par le rabéprazole ont présenté une hausse de la gastrinémie, des anomalies gastriques macroscopiques et histologiques comprenant une augmentation du poids de l'estomac et de la masse muqueuse et non muqueuse, ainsi qu'une hypertrophie et/ou une hyperplasie des cellules ECL. La dose maximale tolérée a été de 8 mg/kg et la dose ne produisant pas d'effet observable, de 2 mg/kg.

Plusieurs modifications gastriques se sont produites au cours d'une étude de 52 semaines chez des chiens ayant reçu 1 ou 5 mg/kg de rabéprazole sodique : augmentation du poids de l'estomac, épaissement de la muqueuse gastrique, atrophie du cytoplasme des cellules principales, foyers d'hypertrophie cellulaire et d'hypertrophie des cellules chromogranine-positives, hausse des taux de gastrine. Ces modifications, considérées comme la conséquence de l'effet pharmacologique à long terme et non comme un effet toxique du rabéprazole, avaient complètement ou partiellement régressé à la fin de la période de récupération.

Aucune modification de la population des cellules ECL n'a été observée au cours d'une étude de 52 semaines pendant lesquelles les animaux ont reçu des doses de rabéprazole sodique allant de 0,2 à 5,0 mg/kg.

Au cours d'une étude de 14 jours, des chiens ont reçu des doses de rabéprazole de 1, 5 et 25 mg/kg/j par voie intraveineuse. La plus faible dose (1 mg/kg) a été considérée comme la dose sans effet toxique. À la dose de 5 mg/kg/j, les symptômes associés au traitement comprenaient des vomissements et une modification des selles, de même que des anomalies histologiques de la glande thyroïde et de l'estomac.

#### Effets pharmacologiques

D'après la documentation médicale (Abe, 1990 ; Ekman, 1985 ; Hakanson, 1986 et 1992 ; Atkinson, 1990 ; Tuch, 1992 ; Betton, 1988 ; Creutzfeldt, 1986 ; Poynter, 1985 et 1991 ; Havu, 1986 et 1990 ; Polak, 1988) et ce que l'on sait déjà sur les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et les autres inhibiteurs de la pompe à proton, il fallait s'attendre, dans les études à doses multiples de ≤ 1 an chez le rat et le chien et de ≤ 3 mois chez la souris, à observer des modifications trophiques de la muqueuse gastrique. Stimulées par la suppression chronique et ininterrompue de

l'acide gastrique, ces modifications gastriques se sont manifestées chez le rat par une hypergastrinémie ainsi qu'une hypertrophie, une hyperplasie et une néoplasie des cellules ECL (chez les femelles seulement), par une éosinophilie des cellules principales et par un épaissement de la muqueuse du fundus. Les modifications gastriques observées dans ces études se sont produites avec de faibles doses : 1 mg/kg chez le rat, 0,3 mg/kg chez le chien et 25 mg/kg chez la souris. Aucune hausse des taux de gastrine ni effet trophique sur la muqueuse gastrique n'ont été observés à la dose de 0,2 mg/kg dans une étude de 52 semaines menée chez le chien. Aucune augmentation des taux de gastrine ni hyperplasie des cellules ECL n'ont été observées dans une étude de quatre semaines menée chez des rats antrectomisés ayant reçu du rabéprazole sodique à la dose de 40 mg/kg, ce qui indique que la stimulation chronique des cellules G et de la libération de gastrine est critique dans la pathogenèse de l'hypergastrinémie et des lésions trophiques de l'estomac. La réversibilité des modifications non néoplasiques a été mise en évidence dans plusieurs études menées chez le rat, la souris et le chien. Chez la souris, on a noté une régression complète de l'hyperplasie diffuse des cellules neuroendocriniennes et une régression partielle de la gastropathie hyperplasique après une période de récupération de 13 ou 26 semaines.

### **Études sur l'administration concomitante du rabéprazole, de l'amoxicilline et de la clarithromycine**

Des études à dose unique ont montré que l'administration concomitante de ces trois médicaments (rabéprazole, amoxicilline, clarithromycine) ne modifie pas la dose létale ni l'apparition des signes cliniques par rapport à l'administration de chaque médicament seul. Les cas de mydriases ont été attribués à l'amoxicilline.

Lors d'études à doses répétées, on a constaté que l'administration de 25 mg/kg/j de rabéprazole en association avec 1000 mg/kg/j d'amoxicilline et 50 mg/kg/j de clarithromycine dépassait la dose maximale tolérée. L'administration concomitante de rabéprazole, d'amoxicilline et de clarithromycine aux doses de 1/1000/50 ou de 5/1000/50 mg/kg/j n'a pas eu d'effet sur la réponse toxicologique.

### **Études sur la reproduction**

La biodisponibilité orale du rabéprazole sodique étant faible chez le rat et le lapin (moins de 5 %), le rabéprazole a été administré par voie intraveineuse dans les études sur la reproduction, cela afin de maximaliser l'exposition systémique au médicament. Des études sur la fécondité des mâles et des femelles (+2 générations), sur le développement embryofœtal (DEF), sur la période périnatale/postnatale (+2 générations) ainsi que sur les effets de l'hormone lutéinisante (LH) et la testostérone (T) ont été réalisées.

Dans l'étude sur la fécondité (0, 1, 6, 30 mg/kg), aucun effet n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles, ni sur la croissance, le développement ou la performance de reproduction de la génération F<sub>1</sub>. Une ossification incomplète des pariétaux et/ou de l'occipital a été observée aux doses toxiques pour la mère (25 et 50 mg/kg) dans l'étude sur le DEF chez le rat. Aucun autre effet sur la viabilité, le poids ou la morphologie des fœtus n'a été observé. Une réduction du poids des fœtus et un retard de l'ossification de l'épiphyse proximale du tibia ont été observés aux doses toxiques pour la mère (30 mg/kg) dans l'étude sur le DEF chez le lapin. Aucun autre effet sur la viabilité ou la morphologie des fœtus n'a été observé. L'absorption du rabéprazole a été satisfaisante chez les lapins durant la période d'organogenèse. Une toxicité maternelle a été

observée à la dose de 30 mg/kg dans l'étude sur la période périnatale/postnatale chez le rat (0, 1, 6, 30 mg/kg), mais cela n'a pas eu d'incidence sur la performance générale de reproduction ni sur l'allaitement. Aucun effet sur le développement fœtal, la parturition, la lactation, la croissance postnatale ou le développement de la progéniture n'a été observé dans cette étude, non plus que sur la performance de reproduction des descendants.

La formation de tumeurs des cellules de Leydig provoquée par le lansoprazole chez le rat est liée à un déséquilibre de la régulation de l'hormone lutéinisante (Atkinson, 1990). Le rabéprazole ne cause pas de tumeurs des cellules de Leydig et ne perturbe pas l'axe LH/T.

### **Études sur le pouvoir mutagène**

Le rabéprazole ne s'est pas révélé génotoxique dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules CHL/IU, dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris ou les tests *in vivo/ex vivo* et *in vitro* sur la synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes du rat.

Test de mutation directe au locus HGPRT des cellules ovariennes du hamster chinois : Aucun signe de mutation induite par le rabéprazole n'a été observé aux concentrations comprises entre 10 et 40 mcg/mL dans le test avec activation métabolique. Une faible réponse mutagène a été notée en l'absence d'activation métabolique aux concentrations de 90 à 110 mcg/mL, mais cette réponse n'était pas reproductible. Le traitement par l'EMS ou le 3MC a donné lieu à l'émergence de mutants HGPRT. On a conclu que le rabéprazole n'était pas mutagène dans les cellules ovariennes HGPRT<sup>+</sup> du hamster chinois.

Test d'Ames : Des résultats positifs et négatifs ont été observés. Les résultats positifs ont été obtenus avec le métabolite carboxylique M6 du rabéprazole et ont été attribués à la présence d'impuretés provenant de la colonne de chromatographie en phase inverse utilisée pour purifier ce métabolite.

Test sur cellules L5178Y TK de lymphome murin : Le rabéprazole n'a pas induit de mutation dans les cellules L5178Y TK<sup>+/-</sup> en l'absence d'activation métabolique, mais une faible réponse positive a été observée aux concentrations de 20 et 30 mcg/mL en présence d'activation métabolique.

### **Études sur le pouvoir carcinogène**

Une hyperplasie des cellules ECL a été notée au cours d'une étude de deux ans sur le pouvoir carcinogène du rabéprazole chez le rat Fisher soumis à un régime alimentaire restreint, mais aucun carcinoïde gastrique n'a été observé aux doses  $\leq 20$  mg/kg/j (dose qui, par rapport à la surface corporelle de l'animal, est environ 10 fois supérieure à la dose de 20 mg/j [12,3 mg/m<sup>2</sup>] recommandée chez l'homme).

Une deuxième étude de deux ans sur le pouvoir carcinogène du rabéprazole a été menée chez des rats Sprague-Dawley alimentés à volonté et recevant des doses orales de rabéprazole de 5, 10, 30 ou 60 mg/kg/j dans le cas des mâles, et de 5, 15, 30, 60 ou 120 mg/kg/j dans le cas des femelles (doses qui, par rapport à la surface corporelle de l'animal, sont environ 2 à 60 fois supérieures à la dose de 20 mg/j [12,3 mg/m<sup>2</sup>] recommandée chez l'homme). Bien qu'une hyperplasie des cellules ECL ait été constatée chez les rats et les souris des deux sexes dans ces études, le rabéprazole n'a entraîné de carcinoïdes gastriques reliés à la dose que chez les rates femelles

(Sprague-Dawley) aux doses  $\geq 5$  mg/kg. Le rabéprazole n'a induit de tumeur dans aucun autre tissu.

Aucune tumeur induite par le médicament n'a été observée aux doses de  $\leq 100$  mg/kg/j (dose qui, par rapport à la surface corporelle de l'animal, est 24 fois supérieure à la dose de 20 mg/j [12,3 mg/m<sup>2</sup>] recommandée chez l'homme) dans une étude de deux ans sur le pouvoir carcinogène du rabéprazole chez la souris.

Des groupes de souris mâles et de souris femelles C57BL/6 p53(+/-) ont reçu des doses de rabéprazole de 0 (excipient témoin), 20, 60 ou 200 mg/kg/j dans le cadre d'une étude de 28 semaines sur le pouvoir carcinogène de cet agent. Un groupe témoin positif a reçu une dose de *p*-crésidine de 400 mg/kg/j, administrée de la même façon par gavage. Des modifications non néoplasiques prenant la forme d'hyperplasie de la muqueuse de l'estomac glandulaire ont été décrites dans les comptes rendus comme étant associées au traitement et ont été attribuées aux effets pharmacologiques du médicament. Le rabéprazole n'a toutefois eu aucun effet carcinogène dans l'estomac. Un petit nombre de néoplasmes malins (lymphomes) ont été observés au cours de l'étude. L'incidence du lymphome malin a été de 1/20 chez les souris mâles ayant reçu la dose moyenne et de 1/20 dans chaque groupe de femelles ayant reçu les doses faible, moyenne et élevée (5 %). Parmi les quatre femelles décédées qui avaient reçu du rabéprazole, trois présentaient un lymphome malin. Il n'y a pas eu de réponse à la dose et l'incidence de ces néoplasmes n'a pas dépassé la valeur à laquelle on devait s'attendre d'après les données historiques sur les témoins du centre d'étude ou d'après les résultats publiés par Storer, RD et coll. (qui rapportent une incidence historique de lymphomes malins de 1,7 % à 5,7 % et de 1,8 % à 8 % chez des souris mâles et des souris femelles C57BL/6 p53(+/-) respectivement). La réponse tumorale attendue dans le groupe témoin positif a bel et bien été observée, c'est-à-dire le développement de carcinomes essentiellement transitionnels dans la vessie, validant ainsi l'étude. Cette étude avait la validité nécessaire pour déceler le potentiel carcinogène du médicament.

## RÉFÉRENCES

1. Chiku S, Nakata H, Ishikawa T, Yuzuriha T. Pharmacokinetics of a new benzimidazole sulfoxide derivative, E3810 (1): Pharmacokinetics in rats and dogs. *Yakubutsu Dotai (JSSX Journal)* 1994; 9(5): 603-611.
2. Chiku S, Yoshimra T, Nakata H, Yuzuriha T. Pharmacokinetics of a new benzimidazole sulfoxide derivative, E3810 (2): Absorption, distribution, metabolism and excretion in rats. *Yakubutsu Dotai (JSSX Journal)* 1994; 9(5): 612-627.
3. Danks A, Holmes P, Sparrow S, Virgo DM, Alok T, Hayakawa K, *et al.* 52-week oral (capsule) toxicity study with 26-week reversibility period in dogs with E3810. *GI Research* 1993;1(5):574-600.
4. Fujusaki H, Shibata H, Okentani K, Murakami M, Fujimoto M, Wakabayashi T, *et al.* Inhibitions of acid secretion by E3810 and omeprazole, and their reversal by glutathione. *Biochem Pharmacol* 1991; 42(2):321-8.
5. Ishizaki T, Chiba K, Manabe K, Koyama E, Hayashi M, Yasuda S, *et al.* Comparison of the interaction potential of a new proton pump inhibitor, E3810, versus omeprazole with diazepam in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(2): 155-64.
6. Matsumoto N, Murakami Y, Komatsu H, Toge K, Yamazaki M, Kawamoto T, *et al.* Effect of proton pump inhibitor, E3810 on intragastric pH. *Proceedings of the Japanese Soc of Gastric Secretion Research* 1991; 23:1-5.
7. Miner P Jr., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1332-1339.
8. Miyazaki Y, Imamura I, Yasunaga Y, Shinomura M, Fukui H, Wada H, *et al.* Effects of potent acid secretion inhibitors on gastrin secretion and histamine metabolism in the gastric mucosa. A study with the proton pump inhibitor E3810. *Bulletin of Symposium of Gastric Secretion* 1992; 24:93-6.
9. Miwa H, Yamada T, Sato K, Ohta K, Ohkura R, Murai T, Nagahara A, Takei Y, Ogihara T, Sata N. Efficacy of reduced dosage of rabeprazole in PPI/AC therapy for *Helicobacter pylori* infection: Comparison of 20 and 40 mg rabeprazole with 60 mg lansoprazole. *Digestive Diseases and Sciences* 2000; 45( 1):77-82.
10. Miwa H, Ohkura R, Murai T, Sato K, Nagahara A, Hirai S, Watanabe S, Sato N. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. Comparison with omeprazole and lansoprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1999; 13(6):741-746.

11. Morii M, Takata H, Fujisaki H, Takeguchi N. The potency of substituted benzimidazoles such as E3810, omeprazole, Ro 18-5364 to inhibit gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase is correlated with the rate of acid-activation of the inhibitor. *Biochem Pharmacol* 1990; 39:661-7.
12. Morii M, Takeguchi N. Different biochemical modes of action of two irreversible H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors, omeprazole and E3810. *J Biol Chem* 1993; 268(29):21553-9.
13. Noguchi M, Nakanowatari J, Tanabe Y, Tagaya O, Aoi T, Yamatsu K, *et al.* E3810 toxicity study in Beagle dogs after repeated oral administration for 13 weeks followed by a 5 week recovery period. *GI Research* 1993; 1(5 suppl.):527-56 (59-88).
14. Ohnishi A, Yasuda S, Ogawa T, Tomono Y, Hasegawa J, Morishita N. Results of phase I studies of E3810, a new proton pump inhibitor in healthy male volunteers. Single and multiple dose study. *GI Research* 1993;1(5): 199-207.
15. Ohnishi A, Yasuda S, Ogawa T, Tomono Y, Hasegawa J, Morishita N. E3810 phase I clinical trial results - single and repeated administrations. *GI Research* 1993; 1(5 ):667-75.
16. Okada F, Osumi I, Kawaguchi T, Yamatsu K, Igarashi T. Fetal organogenesis study in rabbits treated intravenously with E3810. *GI Research* 1993; 1 (5 suppl.): 647-54 (179-86).
17. Osumi I, Goto M, Okada F, Matsubara Y, Yamatsu K, Igarashi T. Fetal organogenesis study in rats treated orally with E3810. *GI Research* 1993; 1 (5 suppl.): 615-32 (147-64).
18. Shmizu M, Uto K, Kobayashi Y, Yamashita Y, Kato M, Shinoda A, *et al.* Perinatal and postnatal toxicity study of E3810 in rats after intravenous administration. *GI Research* 1993; 1 (5 suppl.): 633-46 (165-77).
19. Stack WA, Knifton A, Thirlwell D, Cockayne A, Jenkins D, Hawkey CJ, Atherton JC. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93(10): 1909-1913.
20. Storer RD, French JE, Haseman J, Jajian G, LeGrand EK, *et al.* p53<sup>+/-</sup> Hemizygous knockout mouse: Overview of available data. *Toxicologic Pathology* 2001; 29 (Suppl.): 30-50.
21. Verdu EF, Armstrong D, Fraser R *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36:539-43.
22. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther-* 1998; 12:1079-1089.
23. Wong BCY, Wong WM, Yee YK, Hung WK, Yip AWC, Szeto M, Li KF, Lau P, Fung FMY, Tong TSM, Lai KC, Hu WHC, Yuen MF, Hui CK, Lam SK. Rabeprazole based 3-day and 7-



- day triple therapy versus 7-day omeprazole based triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2001 ; 15: 1959- 1965.
24. Yasuda S, Horai Y, Tomono Y, Nakai H, Yamato C, Manabe K, *et al.* Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephytoin 4-hydroxylation status. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(2): 143-54.
  25. Yasuda S, Ohnishi A, Ogawa T, Tomono Y, Hasegawa J, Nakai H, *et al.* Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32:466-73.
  26. A double-blind, placebo-controlled trial of rabeprazole tablets, 20 mg once daily, in the treatment of subjects without erosive esophagitis and who have symptoms of chronic gastroesophageal reflux disease (GERD). Janssen Research Foundation, Données internes, 2001.
  27. Étude de biodisponibilité comparative d'une dose unique de rabéprazole sodique en comprimés entérosolubles dosés à 20 mg administrée à des sujets **non à jeun**, terminée le 17 décembre 2004. Données internes de Teva Canada Limitée.
  28. Étude de biodisponibilité comparative d'une dose unique de rabéprazole sodique en comprimés entérosolubles dosés à 20 mg administrée à des sujets **à jeun**, terminée le 6 mai 2005. Données internes de Teva Canada Limitée.
  29. Monographie de Pariet<sup>MC</sup> de Janssen Inc., Toronto (Ontario), numéro de contrôle 206292, en date du 8 août 2017.

# LISEZ LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

### Pr **TEVA-RABEPRAZOLE EC** **Comprimés de rabéprazole sodique**

Veillez lire le présent document attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-RABEPRAZOLE EC** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Pour toute question au sujet de votre état de santé ou de votre traitement, communiquez avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **TEVA-RABEPRAZOLE EC**.

#### **Pourquoi utilise-t-on TEVA-RABEPRAZOLE EC?**

TEVA-RABEPRAZOLE EC est utilisé chez les adultes pour :

- soulager les symptômes d'ulcères duodénaux et guérir ceux-ci;
- soulager les symptômes d'ulcères de l'estomac et guérir ceux-ci;
- traiter le reflux gastro-œsophagien (RGO) et en soulager les symptômes, tels que :
  - sensation de brûlure qui remonte de la poitrine jusque dans la gorge (brûlures d'estomac)
  - reflux de liquide aigre ou amer dans la bouche (régurgitation)
- traiter les symptômes du reflux non érosif, comme les brûlures d'estomac et la régurgitation;
- maintenir la guérison à plus long terme des effets du RGO;
- traiter des maladies rares associées à la production d'un excès d'acide par l'estomac (p. ex. le syndrome de Zollinger-Ellison);
- traiter les ulcères causés par l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), et éviter la réapparition de ces ulcères :
  - en prenant TEVA-RABEPRAZOLE EC en association avec des antibiotiques comme l'amoxicilline et la clarithromycine, conformément aux directives de votre médecin;
  - en suivant les instructions fournies par votre pharmacien relativement à ces antibiotiques&.

#### **Comment TEVA-RABEPRAZOLE EC agit-il?**

TEVA-RABEPRAZOLE EC est un médicament appelé un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Il agit en réduisant la quantité d'acide produite par l'estomac.

#### **Quels sont les ingrédients de TEVA-RABEPRAZOLE EC?**

Ingrédient médicinal : rabéprazole sodique.

Ingrédients non médicinaux : alcool isopropylique, alcool n-butylique, acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, dioxyde de titane (anatase), dioxyde de titane, eau purifiée, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose 15 cP, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer noir, oxyde de magnésium, phtalate d'hypromellose, polyéthylène glycol, propylène glycol et stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés à 10 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune et celui des comprimés à 20 mg, de l'AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium et du jaune de quinoléine sur substrat d'aluminium.

**TEVA-RABEPRAZOLE EC se présente dans les formes pharmaceutiques suivantes :**  
Comprimés à 10 mg et à 20 mg.

**Vous ne devez pas prendre TEVA-RABEPRAZOLE EC si vous êtes allergique :**

- au rabéprazole ou à d'autres médicaments de cette classe;
- à l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés TEVA-RABEPRAZOLE EC (voir **Quels sont les ingrédients de TEVA-RABEPRAZOLE EC?**);
- à l'amoxicilline ou à la clarithromycine (des antibiotiques) lorsque ces médicaments sont utilisés avec TEVA-RABEPRAZOLE EC pour traiter des ulcères dus à *H. pylori*.

**Ne prenez pas TEVA-RABEPRAZOLE EC si vous :**

- prenez de la rilpivirine.

**Afin de réduire le risque d'effets secondaires et de vous assurer que vous utilisez le médicament correctement, discutez avec votre professionnel de la santé de tout problème de santé que vous pourriez avoir avant de prendre TEVA-RABEPRAZOLE EC. Mentionnez notamment :**

- tous les problèmes de santé que vous avez ou que vous avez eus dans le passé;
- si vous avez des troubles du foie;
- si vous présentez des symptômes, dont les suivants : palpitations (battements de cœur rapides); étourdissements; crises convulsives; secousses, spasmes, faiblesse ou crampes musculaires; et convulsions, car ces symptômes peuvent être le signe d'un faible taux de magnésium dans l'organisme;
- si vous prenez du méthotrexate;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter votre bébé;
- si vous devez avoir une analyse sanguine particulière (chromogranine A).

**Autres mises en garde à connaître :**

L'emploi prolongé de TEVA-RABEPRAZOLE EC peut empêcher la vitamine B<sub>12</sub> provenant de votre alimentation d'être absorbée normalement et entraîner une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Discutez-en avec votre médecin.

L'utilisation de TEVA-RABEPRAZOLE EC pendant une longue période de temps (1 an ou plus) pourrait augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Consultez votre médecin au sujet de votre propre risque.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments (sur ordonnance ou non), vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

**Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec TEVA-RABEPRAZOLE EC :**

- kétoconazole

- digoxine
- warfarine
- antirétroviraux comme l'atazanavir, le nelfinavir, le saquinavir
- méthotrexate

**Comment prendre TEVA-RABEPRAZOLE EC :**

- Vous devez prendre TEVA-RABEPRAZOLE EC exactement comme votre médecin vous l'a prescrit par votre médecin, habituellement pendant un nombre précis de semaines.
- Prenez la dose efficace la plus faible le moins longtemps possible; celle-ci sera déterminée par votre médecin.
- N'arrêtez pas de prendre TEVA-RABEPRAZOLE EC, même lorsque vous commencerez à vous sentir mieux. Si vous arrêtez de prendre vos comprimés TEVA-RABEPRAZOLE EC trop tôt, vos symptômes pourraient réapparaître.
- Prenez TEVA-RABEPRAZOLE EC avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés entiers avec un liquide. Vous ne devez pas mâcher ni écraser les comprimés.
- Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes.

**Dose habituelle :**

Affection	Posologie chez l'adulte	Fréquence	Durée
symptômes de reflux accompagnés d'œsophagite	20 mg	1 fois par jour	4 semaines
symptômes de reflux non accompagnés d'œsophagite, tels que brûlures d'estomac et régurgitation	10 mg jusqu'à un maximum de 20 mg	1 fois par jour	4 semaines
ulcère duodéal	20 mg	1 fois par jour	jusqu'à 4 semaines
ulcère d'estomac	20 mg	1 fois par jour	jusqu'à 6 semaines
ulcère causé par une infection à <i>H. pylori</i> <sup>†</sup>	20 mg	2 fois par jour en association avec des antibiotiques (clarithromycine et amoxicilline) de préférence avec les repas du matin et du soir	1 semaine

<sup>†</sup>Si le médecin vous a prescrit TEVA-RABEPRAZOLE EC en association avec des antibiotiques, il est important que vous preniez tous vos médicaments au bon moment et pendant toute la durée requise, afin que le traitement agisse efficacement. Des études ont révélé que le taux de guérison des ulcères et

l'éradication de l'infection à *H. pylori* sont meilleurs chez les patients qui prennent leurs médicaments conformément aux prescriptions du médecin.

### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-RABEPRAZOLE EC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-RABEPRAZOLE EC, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si l'heure de la prochaine dose approche. Dans ce cas, laissez tomber le comprimé oublié et poursuivez simplement votre traitement comme d'habitude. **Ne prenez jamais deux doses à la fois pour compenser celle que vous avez oubliée; reprenez votre horaire habituel.**

### **Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-RABEPRAZOLE EC?**

Comme tous les médicaments, TEVA-RABEPRAZOLE EC peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

Les maux de tête et la diarrhée sont les effets secondaires les plus courants de TEVA-RABEPRAZOLE EC. Les effets secondaires moins courants sont les suivants : éruption cutanée, démangeaisons et étourdissements. Si l'un ou l'autre de ces effets devient incommodant, consultez votre médecin.

Traitement administré en association avec des antibiotiques : Si vous avez des symptômes tels qu'une diarrhée grave (selles sanglantes ou aqueuses) avec ou sans fièvre, une douleur ou une sensibilité abdominale, il se peut que vous ayez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation des intestins). Si cela se produit, cessez de prendre TEVA-RABEPRAZOLE EC et contactez immédiatement votre professionnel de la santé.

Si vous éprouvez des symptômes liés à un faible taux de magnésium dans le corps, il se peut que votre médecin décide d'arrêter votre traitement par TEVA-RABEPRAZOLE EC.

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez des symptômes tels que :

- crises convulsives
- étourdissements
- battements de cœur rapides ou irréguliers
- agitation nerveuse
- secousses ou tremblements
- faiblesse musculaire
- spasmes des mains ou des pieds
- crampes ou douleurs musculaires
- spasmes du larynx
- fracture (os cassé)
- nouvelle douleur articulaire ou douleur articulaire qui s'aggrave
- éruption cutanée sur les joues ou les bras que l'exposition au soleil aggrave

Le fait d'interrompre votre IPP après un traitement de longue durée peut entraîner une aggravation de vos symptômes et une augmentation de la sécrétion d'acide par votre estomac. Suivez attentivement les directives de votre médecin lorsque vous arrêterez de prendre l'IPP.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conservez vos comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité. Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Pour en savoir plus sur les comprimés TEVA-RABEPRAZOLE EC :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada.html)) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 16 novembre 2017