

1. Dénomination Du Médicament

Rabemac-DSR

2. Composition Qualitative Et Quantitative

Chaque gélule de gélatine dure contient :

Dompéridone BP.....20 mg

(sous forme de comprimé à libération prolongée)

Rabéprazole sodique.....20 mg

(sous forme de comprimé entérosoluble)

Dompéridone BP.....10 mg

(sous forme de comprimé à libération immédiate)

3. Forme Pharmaceutique

Gélule de gélatine dure

4. Particularités Cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour les adultes et les enfants de plus de 16 ans :

Une gélule Rabemac-DSR doit être prise une fois par jour pendant 4 à 8 semaines.

La gélule Rabemac-DSR doit être avalée entière, le matin avant le petit déjeuner.

4.3 Contre-indications

Rabéprazole

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse
- Allaitement maternel

Dompéridone

La dompéridone est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère
- Chez les patients présentant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, en particulier du QTc, chez les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive.
- Co-administration avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, à l'exception de l'apomorphine
- Co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (indépendamment de leurs effets d'allongement de l'intervalle QT)
- Hypersensibilité connue à la dompéridone ou à l'un des excipients.
- Tumeur hypophysaire libérant de la prolactine (prolactinome)

Insuffisance rénale

La dompéridone ne doit pas être utilisée lorsque la stimulation de la motilité gastrique peut être préjudiciable : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation.

4.4 Avertissements particuliers et précautions d'emploi

Rabéprazole

La réponse symptomatique au traitement par le rabéprazole sodique n'exclut pas la présence d'une tumeur maligne de l'estomac ou de l'œsophage ; il convient donc d'exclure la possibilité d'une tumeur maligne avant de commencer le traitement par le Rabéprazole

Les patients sous traitement à long terme (en particulier ceux traités depuis plus d'un an) doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

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

Les patients doivent être avertis que ce médicament ne doit pas être mâché ou écrasé mais doit être avalé en entier.

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

Des cas de dyscrasie sanguine (thrombocytopénie et neutropénie) ont été signalés après la commercialisation du produit. Dans la majorité des cas où une autre étiologie n'a pu être identifiée, les événements n'ont pas été compliqués et se sont résolus à l'arrêt du rabéprazole.

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

En l'absence de données cliniques sur l'utilisation du rabéprazole dans le traitement des patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave, le prescripteur est invité à faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par rabéprazole chez ces patients.

L'administration concomitante d'atazanavir et de rabéprazole n'est pas recommandée.

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, y compris le rabéprazole, peut éventuellement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités par des IPP comme le rabéprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que la fatigue, la tétanie, le délire, les convulsions, les vertiges et l'arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent commencer insidieusement et

passer inaperçues. Chez la plupart des patients concernés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après le remplacement du magnésium et l'arrêt de l'IPP.

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

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus.

Des études d'observation suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque.

Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être soignés conformément aux directives cliniques actuelles et avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

Le rabéprazole sodique, comme tous les médicaments bloquant l'acidité, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypochlorhydrie ou d'une a-chlorhydrie. Ceci doit être envisagé chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme ou si des symptômes cliniques respectifs sont observés.

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

L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les recherches de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement au Rabéprazole doit être interrompu pendant au moins 5 jours avant les mesures de CgA. Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus dans la plage de référence après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons

Les interactions à l'état d'équilibre entre le rabéprazole et la warfarine n'ont pas été évaluées de manière adéquate chez les patients. Des cas d'augmentation du RIN et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant simultanément un inhibiteur de la pompe à protons et de la warfarine. L'augmentation du RIN et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, voire la mort. Les patients traités simultanément par le rabéprazole et la warfarine peuvent nécessiter une surveillance des augmentations du RIN et du temps de prothrombine.

Une néphrite interstitielle aiguë a été observée chez des patients prenant des IPP, y compris le rabéprazole sodique. La néphrite interstitielle aiguë peut survenir à n'importe quel moment du traitement par les IPP et est généralement attribuée à une réaction d'hypersensibilité idiopathique. Interrompre le rabéprazole sodique en cas d'apparition d'une néphrite interstitielle aiguë

La littérature suggère que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à forte dose) peut augmenter et prolonger les concentrations sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, ce qui peut entraîner des toxicités pour le méthotrexate. En cas d'administration de méthotrexate à forte dose, un arrêt temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients.

L'utilisation des IPP est associée à un risque accru de polypes de la glande fundique qui augmente avec l'utilisation à long terme, en particulier au-delà d'un an. La plupart des utilisateurs d'IPP qui ont développé des polypes de la glande fundique étaient asymptomatiques et les polypes de la glande fundique ont été identifiés de manière fortuite lors d'une endoscopie. Utilisez la durée la plus courte possible du traitement par IPP en fonction de l'affection traitée.

Dompéridone

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les effets secondaires neurologiques sont rares. Les fonctions métaboliques et la barrière hémato-encéphalique n'étant pas complètement développées au cours des premiers mois de la vie, le risque d'effets secondaires neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants.

Un surdosage peut provoquer des symptômes extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres causes doivent être prises en considération.

La demi-vie d'élimination de la dompéridone est prolongée en cas d'insuffisance rénale sévère. En cas d'administration répétée, la fréquence d'administration de la dompéridone doit être réduite à une ou deux fois par jour, en fonction de la gravité de l'altération des facultés. Il peut également être nécessaire de réduire la dose.

La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Au cours de la surveillance post-commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients prenant de la dompéridone. Ces rapports incluaient des patients présentant des facteurs de risque confondants, des anomalies électrolytiques et des traitements concomitants qui ont pu être des facteurs contributifs.

Des études épidémiologiques ont montré que la dompéridone était associée à un risque accru d'arythmie ventriculaire grave ou de mort cardiaque subite. Un risque plus élevé a été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, les patients prenant des doses quotidiennes supérieures à 30 mg et les patients prenant simultanément des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4.

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez les adultes et les enfants.

La dompéridone est contre-indiquée chez les patients présentant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, en particulier du QTc, chez les

patients présentant des troubles électrolytiques importants (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) ou une bradycardie, ou chez les patients présentant des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire.

Les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) ou la bradycardie sont connus pour être des affections augmentant le risque pro-arythmique.

La dompéridone est contre-indiquée avec les médicaments allongeant l'intervalle QT, y compris l'apomorphine, sauf si le bénéfice de la coadministration avec l'apomorphine l'emporte sur les risques, et uniquement si les précautions recommandées pour la coadministration mentionnées dans l'apomorphine sont respectées.

Le traitement par dompéridone doit être interrompu en cas d'apparition de signes ou de symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque, et le patient doit consulter son médecin.

Il faut conseiller au patient de signaler rapidement tout symptôme cardiaque.

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

Rabéprazole

Interactions cliniquement pertinentes affectant les médicaments administrés en même temps que le Rabéprazole sodique et interactions avec les produits de diagnostic :

Antirétroviraux	
<i>Impact clinique :</i>	L'effet des IPP sur les médicaments antirétroviraux est variable. L'importance clinique et les mécanismes à l'origine de ces interactions ne sont pas toujours connus. • La diminution de l'exposition de certains médicaments antirétroviraux (par exemple, la rilpivirine, l'atazanavir et le nelfinavir) en cas d'utilisation concomitante avec le rabéprazole

	peut réduire l'effet antiviral et favoriser le développement d'une résistance aux médicaments. • L'exposition accrue à d'autres médicaments antirétroviraux (par exemple, le saquinavir) en cas d'utilisation concomitante avec le rabéprazole peut augmenter la toxicité. • Il existe d'autres médicaments antirétroviraux qui n'entraînent pas d'interactions cliniquement pertinentes avec le rabéprazole.
<i>Intervention :</i>	<u>Produits contenant de la Rilpivirine</u> : L'utilisation concomitante avec le rabéprazole sodique est contre-indiquée <u>Atazanavir</u> : Voir les informations de prescription de l'atazanavir pour des informations sur la posologie. <u>Nelfinavir</u> : Évitez l'utilisation concomitante avec le rabéprazole sodique. <u>Saquinavir</u> : Consultez les informations de prescription du saquinavir et surveillez les toxicités potentielles du saquinavir. <u>Autres antirétroviraux</u> : Voir les informations de prescription.
Warfarine	
<i>Impact clinique :</i>	Augmentation du RIN et du temps de prothrombine chez les patients recevant simultanément des IPP, y compris le rabéprazole, et de la warfarine. L'augmentation du RIN et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, voire la mort.
<i>Intervention :</i>	Surveillez le RIN et le temps de prothrombine. Un ajustement de la dose de warfarine peut être nécessaire pour maintenir l'intervalle RIN cible.
Méthotrexate	
<i>Impact clinique :</i>	L'utilisation concomitante de rabéprazole et de méthotrexate (principalement à forte dose) peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite,

	l'hydroxyméthotrexate, ce qui peut entraîner des toxicités liées au méthotrexate. Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse entre le méthotrexate et les IPP n'a été réalisée.
<i>Intervention :</i>	Un arrêt temporaire du rabéprazole sodique peut être envisagé chez certains patients recevant une dose élevée de méthotrexate.
Digoxine	
<i>Impact clinique :</i>	Risque d'augmentation de l'exposition à la digoxine
<i>Intervention :</i>	Surveiller les concentrations de digoxine. Un ajustement de la dose de digoxine peut être nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques du médicament. Voir les informations de prescription de la digoxine.
Médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique (par exemple, sels de fer, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophénolate mofétil, kétoconazole, itraconazole)	
<i>Impact clinique :</i>	Le rabéprazole peut réduire l'absorption d'autres médicaments en raison de son effet sur la réduction de l'acidité intragastrique.
<i>Intervention :</i>	Mycophénolate mofétil (MMF) : Il a été rapporté que l'administration concomitante d'IPP chez des sujets sains et chez des patients transplantés recevant du MMF réduisait l'exposition au métabolite actif, l'acide mycophénolique (AMP), probablement en raison d'une diminution de la solubilité du MMF à un pH gastrique accru. La pertinence clinique d'une exposition réduite à l'AMP sur le rejet d'organe n'a pas été établie chez les patients transplantés recevant du rabéprazole sodique et du MMF. Utilisez le rabéprazole sodique avec prudence chez les patients transplantés recevant du MMF. Voir les informations de prescription pour d'autres médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique.

Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline	
<i>Impact clinique :</i>	L'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments peut entraîner des effets indésirables graves, y compris des arythmies potentiellement fatales, et est contre-indiquée.
<i>Intervention :</i>	Voir les rubriques <i>Contre-indications</i> et <i>Mises en garde</i> et précautions dans les informations de prescription de la clarithromycine.
Tacrolimus	
<i>Impact clinique :</i>	Augmentation potentielle de l'exposition au tacrolimus, en particulier chez les patients transplantés qui sont des métaboliseurs intermédiaires ou médiocres du CYP2C19.
<i>Intervention :</i>	Surveillez les concentrations minimales de tacrolimus dans le sang total. Un ajustement de la dose de tacrolimus peut être nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques du médicament. Voir les informations de prescription du tacrolimus.
Interactions avec les examens complémentaires sur les tumeurs neuroendocrines	
<i>Impact clinique :</i>	Les taux sériques de chromogranine A (CgA) augmentent suite à la diminution de l'acidité gastrique induite par les IPP. L'augmentation du taux de CgA peut entraîner des résultats faussement positifs lors des examens diagnostiques des tumeurs neuroendocrines.
<i>Intervention :</i>	Arrêtez temporairement le traitement au rabéprazole sodique au moins 14 jours avant d'évaluer les taux de CgA et envisagez de répéter le test si les taux initiaux de CgA sont élevés. Si des tests en série sont effectués (par exemple pour la surveillance), il convient d'utiliser le même laboratoire commercial pour les tests, car les intervalles de référence peuvent varier d'un test à l'autre.

Interaction avec le test de stimulation de la sécrétine	
<i>Impact clinique :</i>	Hyperréponse de la sécrétion de gastrine en réponse au test de stimulation à la sécrétine, suggérant à tort un gastrinome.
<i>Intervention :</i>	Arrêtez temporairement le traitement au rabéprazole sodique au moins 14 jours avant l'évaluation pour permettre aux taux de gastrine de revenir à leur niveau de base.
Tests urinaires faussement positifs pour le THC	
<i>Impact clinique :</i>	Des cas de tests de dépistage urinaire faussement positifs pour le tétrahydrocannabinol (THC) ont été signalés chez des patients recevant des IPP.
<i>Intervention :</i>	Une autre méthode de confirmation doit être envisagée pour vérifier les résultats positifs.

Dompéridone

La principale voie métabolique de la dompéridone est le CYP3A4. Des données *In vitro* suggèrent que l'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent significativement cette enzyme peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de dompéridone.

Risque accru d'allongement de l'intervalle QT en raison d'interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques.

L'utilisation concomitante des substances suivantes est contre-indiquée

Médicaments allongeant l'intervalle QTc

- anti-arythmiques de classe IA (par exemple, disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol)
- certains antipsychotiques (par exemple, halopéridol, pimozide, sertindole)

- certains antidépresseurs (par exemple, le citalopram, l'escitalopram)
- certains antibiotiques (par exemple l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la spiramycine)
- certains agents antifongiques (par exemple, la pentamidine)
- certains agents antipaludiques (en particulier l'halofantrine, la luméfantrine)
- certains médicaments gastro-intestinaux (par exemple, cisapride, dolasétron, prucalopride)
- certains antihistaminiques (par exemple, la méquitazine, la mizolastine)
- certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer (par exemple, le torémifène, le vandétanib, la vincamine)
- certains autres médicaments (par exemple, bépridil, diphémanil, méthadone)
- l'apomorphine, sauf si le bénéfice de la co-administration l'emporte sur les risques, et seulement si les précautions recommandées pour la co-administration sont strictement respectées.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (indépendamment de leurs effets d'allongement de l'intervalle QT), c'est-à-dire :

- inhibiteurs de protéase
- antifongiques azolés systémiques
- certains macrolides (érythromycine, clarithromycine et télithromycine)

L'utilisation concomitante des substances suivantes n'est pas recommandée

Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem, vérapamil et certains macrolides.

L'utilisation concomitante des substances suivantes nécessite des précautions d'emploi

Prudence avec les médicaments induisant une bradycardie et une hypokaliémie, ainsi qu'avec les macrolides suivants impliqués dans l'allongement de l'intervalle

QT : azithromycine et roxithromycine (la clarithromycine est contre-indiquée car c'est un puissant inhibiteur du CYP3A4).

La liste des substances ci-dessus est représentative et non exhaustive.

Des études distinctes d'interaction in vivo pharmacocinétique/pharmacodynamique avec le kétoconazole oral ou l'érythromycine orale chez des sujets sains ont confirmé une inhibition marquée du métabolisme de premier passage de la dompéridone médié par le CYP3A4 par ces médicaments.

Avec l'association de dompéridone orale 10 mg quatre fois par jour et de kétoconazole 200 mg deux fois par jour, un allongement moyen de l'intervalle QTc de 9,8 msec a été observé au cours de la période d'observation, avec des changements à des points de temps individuels allant de 1,2 à 17,5 msec. Avec l'association de dompéridone 10 mg quatre fois par jour et d'érythromycine orale 500 mg trois fois par jour, le QTc moyen sur la période d'observation a été prolongé de 9,9 msec, avec des changements à des points de temps individuels allant de 1,6 à 14,3 msec. La C_{max} et l'ASC de la dompéridone à l'état d'équilibre ont été multipliées par trois environ dans chacune de ces études d'interaction. Dans ces études, la dompéridone en monothérapie à 10 mg administrée par voie orale quatre fois par jour a entraîné des augmentations de l'intervalle QTc moyen de 1,6 msec (étude sur le kétoconazole) et de 2,5 msec (étude sur l'érythromycine), tandis que le kétoconazole en monothérapie (200 mg deux fois par jour) a entraîné des augmentations de l'intervalle QTc de 3,8 et 4,9 msec, respectivement, au cours de la période d'observation.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur la sécurité du rabéprazole pendant la grossesse. Les études de reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de nocivité pour le fœtus due au rabéprazole sodique, bien qu'un faible transfert fœto-placentaire se produise chez le rat. Le Rabéprazole est contre-indiqué pendant la grossesse.

Il existe peu de données post-commercialisation sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré une

toxicité pour la reproduction à une dose élevée et toxique pour la mère. Le risque potentiel pour l'humain est inconnu. Par conséquent, la dompéridone ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice thérapeutique escompté le justifie.

Lactation

On ne sait pas si le rabéprazole sodique est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes qui allaitent. Le rabéprazole sodique est cependant excrété dans les sécrétions mammaires du rat. Par conséquent, le rabéprazole ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

La dompéridone est excrétée dans le lait maternel et les nourrissons allaités reçoivent moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée au poids. L'apparition d'effets indésirables, en particulier d'effets cardiaques, ne peut être exclue après une exposition par le lait maternel. Il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir de suivre le traitement par dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme. La prudence s'impose en cas de facteur de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les nourrissons allaités.

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

Sur la base des propriétés pharmacodynamiques et du profil des effets indésirables, il est peu probable que le rabéprazole entraîne une altération des performances de conduite ou compromette l'aptitude à utiliser des machines. Si toutefois la vigilance est altérée par la somnolence, il est recommandé d'éviter de conduire et d'utiliser des machines complexes.

La dompéridone n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables

Rabéprazole

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques contrôlés avec le rabéprazole sont les céphalées, les diarrhées, les douleurs abdominales, l'asthénie, les flatulences, les éruptions cutanées et la sécheresse buccale. La majorité des effets indésirables observés au cours des études cliniques étaient d'une gravité légère ou modérée et de nature transitoire.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($> 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$) ; inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
Système Organe Classe					
Infections et infestations :	Infection				
Troubles du sang et du système lymphatique			Neutropénie Leucopénie Thrombocytopénie Leucocytose		
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		Hyponatrémie Hypomagnésémie
Troubles psychiatriques	Insomnie	Nervosité	Dépression		Confusion
Troubles du système nerveux	Maux de tête Vertiges	Somnolence			
Troubles oculaires			Perturbations visuelles		
Troubles vasculaires					Œdème périphérique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Pharyngite Rhinite	Bronchite Sinusite			

Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée Vomissements Nausées Douleur abdominale Constipation Flatulences Polypes de la glande fundique (bénins)	Dyspepsie Bouche sèche Eructation	Gastrite Stomatite Troubles du goût		Colite microscopique
Troubles hépatobiliaires			Hépatite Jaunisse Encéphalopathie hépatique		
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Erythème	Prurit Transpiration Réactions bulleuses	Erythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Lupus érythémateux cutané subaigu
Troubles de l'appareil locomoteur et du	Douleur non spécifique	Myalgie Crampes dans les			

tissu conjonctif	Mal de dos	jambes Arthralgie Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale			
Troubles rénaux et urinaires		Infection des voies urinaires	Néphrite interstitielle		
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein					Gynécomastie
Troubles généraux et affections au site d'administration	Asthénie Maladie grippale	Douleur thoracique Frissons Pyrexie			
Examen complémentaires		Augmentation des enzymes hépatiques	Augmentation du poids		

Dompéridone

Les effets indésirables des médicaments sont classés ci-dessous par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Système Classe d'organes	Réaction indésirable au médicament Fréquence
---------------------------------	---

	Fréquent	Peu fréquent	Inconnu
Trouble du système immunitaire			Réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique)
Troubles psychiatriques		Perte de libido Anxiété	Agitation Nervosité
Troubles du système nerveux		Somnolence Maux de tête	Convulsion Trouble extrapyramidal
Troubles oculaires			Crise oculogyre
Troubles cardiaques			Arythmie ventriculaire Mort subite du cœur Allongement de l'intervalle QTc Torsade de Pointes
Troubles gastro-intestinaux	Bouche sèche	Diarrhée	
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit	Urticaire œdème de Quincke
Troubles rénaux et urinaires			Rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein		Galactorrhée Douleur mammaire Sensibilité des seins	Gynécomastie Aménorrhée
Troubles généraux et affections au site		Asthénie	

d'administration			
Examen complémentaires			Test de la fonction hépatique anormal Augmentation de la prolactine dans le sang

4.9 Surdosage

Rabéprazole : L'expérience acquise à ce jour en matière de surdosage délibéré ou accidentel est limitée. L'exposition maximale établie n'a pas dépassé 60 mg deux fois par jour ou 160 mg une fois par jour. Les effets sont généralement minimes, représentatifs du profil d'effets indésirables connu et réversibles sans autre intervention médicale. Aucun antidote spécifique n'est connu. Le Rabéprazole sodique est fortement lié aux protéines et n'est donc pas dialysable. Comme dans tout cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures générales de soutien doivent être prises.

Symptômes

Des cas de surdosage ont été signalés principalement chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes de surdosage peuvent inclure agitation, altération de la conscience, convulsions, désorientation, somnolence et réactions extrapyramidales.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la dompéridone, mais en cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être administré immédiatement. Un lavage gastrique ainsi que l'administration de charbon actif peuvent être utiles. Il convient de surveiller l'ECG en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. Une surveillance médicale étroite et une thérapie de soutien sont recommandées.

Les médicaments anticholinergiques et antiparkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les réactions extrapyramidales.

5. Propriétés Pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Rabéprazole

Le rabéprazole sodique appartient à la classe des composés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne présentent pas de propriétés anticholinergiques ou d'antagonistes de l'histamine_{H2}, mais qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique par

l'inhibition spécifique de l'enzyme H^+/K^+ -ATPase (la pompe à acide ou à protons). L'effet est lié à la dose et conduit à l'inhibition de la sécrétion d'acide basale et stimulée, quel que soit le stimulus. Les études chez l'animal indiquent qu'après administration, le rabéprazole sodique disparaît rapidement du plasma et de la muqueuse gastrique. En tant que base faible, le rabéprazole est rapidement absorbé après toutes les doses et se concentre dans l'environnement acide des cellules pariétales. Le rabéprazole est converti en sulfénamide actif par protonation et réagit ensuite avec les cystéines disponibles sur la pompe à protons.

Dompéridone

La Dompéridone est un antagoniste de la dopamine qui possède des propriétés antiémétiques. La dompéridone ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Son effet antiémétique peut être dû à une combinaison d'effets périphériques (gastro-cinétiques) et d'antagonisme des récepteurs de la dopamine dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, qui se trouve à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique, dans la zone postrema. Des études chez l'homme ont montré que la dompéridone orale augmentait la pression œsophagienne inférieure, améliorait la motilité antroduodénale et accélérait la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Rabéprazole

Le rabéprazole est une formulation de pellets à enrobage entérique de rabéprazole sodique. Cette présentation est nécessaire car le rabéprazole est acido-labile. L'absorption du rabéprazole ne commence donc qu'une fois que le pellet a quitté l'estomac. L'absorption est rapide, les concentrations plasmatiques maximales de rabéprazole étant atteintes environ 3,5 heures après l'administration d'une dose de 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) du rabéprazole et l'aire sous la courbe sont linéaires dans l'intervalle de doses de 10 mg à 40 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de 20 mg (par rapport à une administration intraveineuse) est d'environ 52 %, en grande partie à cause du métabolisme. Le métabolisme semble pas augmenter en cas d'administration répétée. Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique est d'environ une heure (entre 0,7 et 1,5 heure) et la clairance corporelle totale est estimée à 283 ± 98 ml/min. Il n'y a pas eu d'interaction cliniquement pertinente avec la nourriture. Ni les

aliments ni le moment de la journée où le traitement est administré n'affectent l'absorption du rabéprazole sodique.

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

Le rabéprazole sodique, comme d'autres membres de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), est métabolisé par le système hépatique de métabolisation des médicaments du cytochrome P450 (CYP450). Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le rabéprazole sodique est métabolisé par les isoenzymes du CYP450 (CYP2C19 et CYP3A4). Dans ces études, aux concentrations plasmatiques humaines attendues, le rabéprazole n'induit ni n'inhibe le CYP3A4 ; et bien que les études *in vitro* ne soient pas toujours prédictives de l'état *in vivo*, ces résultats indiquent qu'aucune interaction n'est attendue entre le rabéprazole et la ciclosporine. Chez l'homme, le thioéther (M1) et l'acide carboxylique (M6) sont les principaux métabolites plasmatiques, tandis que la sulfone (M2), le desméthyl-thioéther (M4) et le conjugué d'acide mercapturique (M5) sont des métabolites mineurs observés à des niveaux inférieurs. Seul le métabolite desméthylé (M3) possède une faible activité antisécrétoire, mais il n'est pas présent dans le plasma.

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

Après ajustement en fonction de la masse corporelle et de la taille, il n'y a pas de différences significatives entre les sexes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale stable en phase terminale nécessitant une hémodialyse d'entretien (clairance de la créatinine $\leq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$), l'élimination du rabéprazole était très similaire à celle observée chez les volontaires sains. L'ASC et la C_{max} chez ces patients étaient inférieures d'environ 35 % aux paramètres correspondants chez les volontaires sains. La demi-vie moyenne du rabéprazole était de 0,82 heure chez les volontaires sains, de 0,95 heure chez les patients hémodialysés et de 3,6 heures après la dialyse. La clairance du médicament chez les patients atteints d'une maladie rénale nécessitant une hémodialyse d'entretien est environ deux fois plus élevée que chez les volontaires sains.

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

L'élimination du rabéprazole a été quelque peu réduite chez les personnes âgées. Après 7 jours d'administration quotidienne de 20 mg de rabéprazole sodique, l'ASC a approximativement doublé, la $C_{\max}$ a augmenté de 60 % et la $t_{1/2}$ a augmenté d'environ 30 % par rapport à de jeunes volontaires sains. Cependant, il n'y a pas eu d'accumulation de rabéprazole.

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

Dompéridone

La dompéridone est rapidement absorbée après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1 heure après l'administration. Les valeurs de la $C_{\max}$ et de l'ASC de la dompéridone ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses de 10 mg à 20 mg. Une accumulation de 2 à 3 fois de l'ASC de la dompéridone a été observée lors de l'administration répétée de quatre fois par jour (toutes les 5 heures) de dompéridone pendant 4 jours.

La faible biodisponibilité absolue de la dompéridone orale (environ 15 %) est due à un métabolisme de premier passage important dans la paroi intestinale et le foie. Bien que la biodisponibilité de la dompéridone soit améliorée chez les sujets normaux lorsqu'elle est prise après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone 15 à 30 minutes avant le repas. La réduction de l'acidité gastrique entrave l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale est diminuée par l'administration concomitante de cimétidine et de bicarbonate de sodium. Le moment du pic d'absorption est légèrement retardé et l'ASC légèrement augmentée lorsque le médicament oral est pris après un repas.

La dompéridone orale ne semble pas s'accumuler ni induire son propre métabolisme ; un pic plasmatique après 90 minutes de 21 ng/ml après deux semaines d'administration orale de 30 mg par jour était presque le même que celui de 18 ng/ml après la première dose. La dompéridone est liée à 91-93 % aux protéines plasmatiques. Les études de distribution du médicament radiomarqué chez l'animal ont montré une large distribution tissulaire, mais une faible concentration dans le cerveau. De petites quantités de médicament traversent le placenta chez les rats.

La dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Des expériences de métabolisme *in vitro* avec des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que CYP3A4 est une forme majeure du cytochrome P-450 impliquée dans la N-désalkylation de la dompéridone, tandis que CYP3A4, CYP1A2 et CYP2E1 sont impliqués dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

Les excrétions urinaire et fécale représentent respectivement 31 et 66 % de la dose orale. La proportion du médicament excrété sous forme inchangée est faible (10 % de l'excrétion fécale et environ 1 % de l'excrétion urinaire). La demi-vie plasmatique après une dose orale unique est de 7 à 9 heures chez les sujets sains, mais elle est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Pugh 7 à 9, classification B de Child-Pugh), l'ASC et la $C_{\max}$ de la dompéridone sont respectivement 2,9 et 1,5 fois plus élevées que chez les sujets sains.

La fraction non liée augmente de 25 % et la demi-vie d'élimination terminale est prolongée de 15 à 23 heures. Les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère présentent une exposition systémique légèrement inférieure à celle des sujets sains sur la base de la $C_{\max}$ et de l'ASC, sans modification de la liaison aux protéines ou de la demi-vie terminale. Les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. La dompéridone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²), la demi-vie d'élimination de la dompéridone est passée de 7,4 à 20,8 heures, mais les concentrations plasmatiques du médicament sont inférieures à celles observées chez les volontaires sains.

Étant donné que très peu de médicament sous forme inchangée (environ 1 %) est excrété par les reins, il est peu probable que la dose d'une administration unique doive être ajustée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Cependant, en cas d'administration répétée, la fréquence d'administration doit être réduite à une ou deux fois par jour en fonction de la gravité de l'altération, et il peut être nécessaire de réduire la dose.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans les propriétés pharmacocinétiques.

5.3 Données de sécurité précliniques

Rabéprazole

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

Les études sur la mutagénicité ont donné des résultats équivoques. Les tests sur la lignée cellulaire de lymphome de souris ont été positifs, mais les tests de micronoyaux in vivo et de réparation de l'ADN in vivo et in vitro ont été négatifs. Les études de cancérogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Dompéridone

Des études électrophysiologiques in vitro et in vivo indiquent que la dompéridone présente un risque globalement modéré d'allongement de l'intervalle QT chez l'homme. Lors d'expériences in vitro sur des cellules isolées transfectées avec hERG et sur des myocytes isolés de cobaye, les rapports d'exposition étaient compris entre 26 et 47 fois, sur la base des valeurs IC₅₀ inhibant les courants à travers les canaux ioniques IK_r, par rapport aux concentrations plasmatiques libres chez l'homme après administration de la dose journalière maximale de 10 mg administrée 3 fois par jour. Les marges de sécurité pour la prolongation de la durée du potentiel d'action dans des expériences in vitro sur des tissus cardiaques isolés dépassaient de 45 fois les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose journalière maximale (10 mg administrés 3 fois par jour).

Les marges de sécurité dans les modèles proarythmiques in vitro (cœur isolé perfusé de Langendorff) dépassaient de 9 à 45 fois les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose quotidienne maximale (10 mg administrés 3 fois par jour). Dans les

modèles in vivo, les doses sans effet pour l'allongement de l'intervalle QT_c chez le chien et l'induction d'arythmies dans un modèle de lapin sensibilisé à la torsade de pointes ont dépassé les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose quotidienne maximale (10 mg administrés 3 fois par jour) de plus de 22 fois et 435 fois, respectivement. Dans le modèle du cobaye anesthésié après des perfusions intraveineuses lentes, il n'y a pas eu d'effets sur le QT_c à des concentrations plasmatiques totales de 45,4 ng/ml, qui sont 3 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques totales chez l'homme à la dose journalière maximale (10 mg administrés 3 fois par jour). La pertinence de cette dernière étude pour l'homme après une exposition à la dompéridone administrée par rallye est incertaine.

En présence d'une inhibition du métabolisme par le CYP3A4, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent augmenter jusqu'à 3 fois.

À une dose élevée, toxique pour la mère (plus de 40 fois la dose recommandée pour l'homme), des effets tératogènes ont été observés chez le rat. Aucune tératogénicité n'a été observée chez la souris et le lapin.

6. Données Pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Acide fumarique, hypromellose, povidone, alcool isopropylique, lactose, stéarate de magnésium, macrogol 400, dichlorométhane, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, citrate de triéthyle, talc purifié, dioxyde de titane, laque jaune de quinoléine, mannitol, oxyde de magnésium léger, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, éthylcellulose, acétone, dioxyde de titane, oxyde ferrique, phtalate de dibutyle, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, croscarmellose sodique

6.2 Incompatibilités

Les patients doivent être avertis que les gélules Rabemac-DSR ne doivent pas être mâchées ou écrasées, mais doivent être avalées entières. L'administration concomitante de Rabemac-DSR avec l'atazanavir, le kétoconazole, l'érythromycine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

Conserver à une température inférieure à 25 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Gardez ce produit hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Emballage de 10 gélules dans une bande Alu/Alu, 2 de ces bandes dans un carton avec une notice d'emballage.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination

Aucune exigence particulière. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Fournisseur

Macleods Pharmaceuticals Ltd.

304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,

Andheri (East), Mumbai- 400 059,

Inde

Téléphone : +91-22-66762800

Fax : +91-22-2821 6599

Courrier électronique : exports@macleodsphara.com

8. Numéro de référence de l'OMS (Programme de préqualification)

Sans objet

9. Date de la première préqualification/dernier renouvellement

Sans objet

10 DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: Liste II

Date de révision : 12/06/2024

Références :

<https://www.ciplamed.com/content/rabicip-d-capsules>