

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RABEZOL®

Rabéprazole sodique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de rabéprazole sodique correspondant à 18,85 mg de rabéprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé enrobé rond, biconvexe de couleur jaune.

Présentation

Boîte de 14 comprimés gastro-résistants.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les comprimés de Rabezol sont indiqués dans le traitement:

- de l'ulcère duodéal évolutif,
- de l'ulcère gastrique évolutif bénin,
- de l'œsophagite érosive ou ulcérate symptomatique par reflux gastro-œsophagien (RGO),
- à long terme du reflux gastro-œsophagien (traitement d'entretien du RGO),
- symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère (RGO)

symptomatique),

- du syndrome de Zollinger Ellison,
- de l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale, en association à une antibiothérapie adaptée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie adultes et adolescents

- **Ulcère duodéal évolutif et ulcère gastrique évolutif bénin**

La dose orale quotidienne recommandée pour le traitement de l'ulcère duodéal évolutif et de l'ulcère gastrique évolutif bénin est de 20 mg de rabéprazole sodique par jour, en une prise, le matin. La cicatrisation est obtenue chez la plupart des patients souffrant d'ulcère duodéal évolutif en 4 semaines de traitement. Cependant, chez un petit nombre de patients, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires pour une cicatrisation complète. La cicatrisation est obtenue chez la plupart des patients souffrant d'ulcère gastrique évolutif bénin dans les 6 semaines de traitement. Cependant, chez un petit nombre de patients, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 6 semaines supplémentaires pour une cicatrisation complète.

- **Œsophagite érosive ou ulcérate par reflux gastro-œsophagien (RGO)**

La dose orale quotidienne recommandée pour le traitement dans cette pathologie est de 20 mg par jour, en une prise, pendant 4 à 8 semaines.

- **Traitement d'entretien de la maladie par reflux gastro-œsophagien (traitement d'entretien du RGO)**

Lors du traitement à long terme, la dose d'entretien peut être de 10 mg ou 20 mg par jour de rabéprazole sodique en une prise, en fonction de la réponse du patient.

- **Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère (RGO symptomatique)**

Chez les patients sans œsophagite : 10 mg de rabéprazole sodique par jour en une prise. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des examens complémentaires

doivent être pratiqués. Après résolution des symptômes, le contrôle des récurrences symptomatiques peut être obtenu par la prise à la demande de rabéprazole sodique 10 mg une fois par jour, en fonction des besoins.

- **Syndrome de Zollinger-Ellison**

La posologie initiale recommandée est de 60 mg de Rabazol une fois par jour. Celle-ci peut être augmentée à 120 mg par jour en fonction des besoins du patient. Des prises uniques quotidiennes allant jusqu'à 100 mg de rabéprazole sodique peuvent être administrées. Des posologies quotidiennes de 120 mg peuvent être réparties en 2 prises quotidiennes de 60 mg. Le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que cliniquement nécessaire.

- **Eradication de *H. pylori***

Les patients atteints d'une infection par *H. pylori* doivent recevoir un traitement d'éradication. L'association médicamenteuse suivante est recommandée pendant 7 jours. Rabazol 20 mg 2 fois par jour + clarithromycine 500 mg 2 fois par jour et amoxicilline 1 g 2 fois par jour.

Insuffisance rénale et hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation de rabéprazole dans le traitement des patients souffrant d'insuffisance hépatique grave : une surveillance accrue est conseillée lors de l'instauration d'un traitement par Rabazol chez ces patients.

Enfants

L'utilisation de Rabazol n'est pas recommandée chez l'enfant, en l'absence d'expérience chez ces patients.

Mode d'administration

Dans les indications où le traitement est administré en une prise par jour, les comprimés de Rabazol doivent être consommés le matin, avant le petit déjeuner; bien que ni l'heure de la prise, ni l'alimentation n'aient montré une influence sur l'activité du rabéprazole, ce schéma thérapeutique facilite l'observance.

Les patients doivent être avertis que les comprimés gastro-résistants de Rabazol ne doivent pas être mâchés ou croqués mais doivent être avalés entiers.

4.3 Contre-indications

- Rabazol est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité connue à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients contenus dans cette formulation : voir section 6.1.
- Rabazol est contre-indiqué en cas de grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Une amélioration des symptômes lors du traitement par le rabéprazole n'exclut pas la présence d'une pathologie maligne de l'œsophage ou de l'estomac; en conséquence, toute possibilité de malignité des lésions doit être exclue avant le début du traitement par Rabazol.
- Une surveillance régulière doit être exercée lors du traitement à long terme (particulièrement chez les patients traités pendant plus d'un an).
- Puisqu'il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation de rabéprazole dans le traitement des patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, il est recommandé au prescripteur d'exercer une surveillance accrue lors de l'instauration d'un traitement par Rabazol chez ces patients.
- Le risque des réactions d'hypersensibilité croisée avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons ou avec des dérivés benzimidazolés ne peut pas être exclu.
- Des anomalies du sang (thrombopénies et neutropénies) ont été rapportées post-commercialisation. Des anomalies des enzymes hépatiques ont aussi été observées au cours des essais cliniques et rapportées depuis la mise sur le marché.
- Dans la plupart des cas où une étiologie alternative n'a pas été identifiée, les événements étaient non compliqués et se sont résolus à l'arrêt du traitement par rabéprazole.

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

Système du Cytochrome P450

Le rabéprazole, comme les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450). Des études in vitro sur microsomes hépatiques humains ont montré que le rabéprazole est métabolisé par les iso-enzymes CYP2C19 et CYP3A4 du CYP450.

Les études menées chez les sujets sains ont montré que le rabéprazole n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments métabolisés par le système CYP450, tels que la warfarine, la phénytoïne, la théophylline ou le diazépam.

Thérapie en association avec des agents antimicrobiens:

Dans une étude croisée à 4 bras, 16 volontaires en bonne santé ont reçu 20mg de rabéprazole, 1000 mg d'amoxicilline, 500 mg de clarithromycine, ou une combinaison de tous les trois agents le rabéprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine (RAC). Pendant le traitement en association, l'ASC et la Cmax pour la clarithromycine et l'amoxicilline étaient similaires par rapport à la monothérapie. Lors de la comparaison avec les données obtenues pendant la monothérapie, l'ASC et la Cmax du rabéprazole ont augmenté de 11% et 34% respectivement et les valeurs de l'ASC et de la Cmax de 14-hydroxy-clarithromycine (métabolite actif de clarithromycine) ont augmenté de 42% et 46%, respectivement. Cette augmentation de l'exposition au rabéprazole et à 14-hydroxyclearithromycine n'a pas été considérée importante.

Interférences dues à l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique

Le rabéprazole produit une inhibition durable et profonde de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction avec des composés dont l'absorption dépend du pH peut se produire. L'administration concomitante de rabéprazole avec le kétoconazole (diminution de 30%) ou l'itraconazole (augmentation de 22%) peut se traduire par une diminution significative des taux plasmatiques antifongiques. Ainsi, il faut bien surveiller les patients individuels pour déterminer si un ajustement de la posologie est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole sont prises de façon concomitante

avec Rabazol.

Antiacides

Dans les études cliniques, des antiacides ont été utilisés concomitamment avec le rabéprazole. Aussi, dans une étude d'interaction médicamenteuse spécifique, aucune interaction avec les antiacides liquides (gel d'hydroxyde d'aluminium ou hydroxyde de magnésium) n'a été observée.

Cyclosporine

Des incubation in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le rabéprazole inhibait le métabolisme de la cyclosporine avec une CI50 de 62 micromole, une concentration qui est plus de 50 fois supérieure à la Cmax chez les volontaires sains après une posologie de 20 mg de rabéprazole pendant 14 jours. Ce degré d'inhibition est similaire à celle de l'oméprazole aux concentrations équivalentes.

Atazanavir

L'atazanavir 300 mg et le ritonavir 10 mg administrés en association avec l'oméprazole (40 mg en une fois par jour) ou l'atazanavir 400 mg avec le lansoprazole (60 mg par jour), à des volontaires sains, ont entraîné une diminution importante de l'exposition à l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir est pH dépendante. Bien que non étudié, des résultats similaires sont attendus avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les IPP, dont le rabéprazole, ne doivent donc pas être administrés en association avec l'atazanavir.

4.6. Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

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

Rabezol est contre-indiqué au cours de la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le rabéprazole passe dans le lait maternel chez la femme. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. Le rabéprazole est cependant excrété dans les sécrétions mammaires de la rate.

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

Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune détérioration dans la fécondité due au rabéprazole.

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

Du fait de ses propriétés pharmacodynamiques et de son profil d'effets indésirables, il est improbable que Rabezol puisse altérer l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines. Cependant si l'attention du patient est réduite du fait de somnolence il est recommandé d'éviter la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes.

4.8. Effets indésirables

La plupart des évènements indésirables survenus lors des études cliniques étaient transitoires et d'intensité légère à modérée. Les évènements indésirables les plus souvent rapportés au cours des études cliniques avec le rabéprazole sont des céphalées, de la diarrhée et des nausées.

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

Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquents (>1/1 000, <1/100), rare (>1/10 000, <1/1000) et très rare (<1/10 000).

Classe de systèmes d'organes/ Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	
Infections	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Neutropénie, Leucopénie, Thrombopénie Leucocytose	Rare
Affections du système immunitaire	
Réactions allergiques systémiques (par ex. dyspnée, hypotension, etc)	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie	Très rare
Hyponatrémie	Indéterminée
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Nervosité	Peu fréquent
Dépression	Rare
Confusion	Indéterminée
Affections du système nerveux	
Céphalées, étourdissements	Fréquent
Somnolence	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Œdème périphérique	Indéterminée
Affections oculaires	
Troubles de la vision	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, Pharyngite Rhinite	Fréquent
Bronchite Sinusite	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, vomissements, nausées, constipation, flatulence	Fréquent
Douleur abdominale	Fréquent
Dyspepsie Sécheresse de la bouche Eructation	Peu fréquent
Gastrite, stomatite, dysgueusie	Rare

Classe de systèmes d'organes/ Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	
Hépatite, ictère, encéphalopathie hépatique	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruptions cutanées, érythèmes	Peu fréquent
Prurit, transpirations, réactions bulleuses	Rare
Erythème polymorphe	Très rare
Nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome de Stevens-Johnson	Très rare
Affections musculo- squelettiques, osseuses et des tissus connexes	
Douleurs non spécifiques Douleurs dorsales	Fréquent
Myalgies Crampes des membres inférieurs Arthralgies	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Infection urinaire	Peu fréquent
Néphrite interstitielle	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	
Gynécomastie	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie Syndrome pseudo-grippal	Fréquent
Douleur thoracique Frissons Pyrexie	Peu fréquent
Investigations	
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent
Prise de poids	Rare

4.9. Surdosage

L'expérience en cas de surdosage intentionnel ou accidentel est limitée à ce jour.

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, en accord avec le profil des évènements indésirables connus, et sont réversibles sans intervention médicale spécifique. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. Le rabéprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas dialysable. En cas de surdosage, le

traitement sera symptomatique et des mesures de soutien générales doivent être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles acides, médicaments pour les ulcères peptiques et le reflux gastro-oesophagien, inhibiteurs de la pompe à protons.

Code ATC: A02BC04.

Mécanisme d'action

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

Activité anti-sécrétoire

Après administration orale d'une dose de 20 mg de rabéprazole, le début de l'effet anti-sécrétoire se produit en une heure et il atteint le maximum en 2 à 4 heures. Vingt-trois heures après la première prise de rabéprazole de sodium, l'inhibition des sécrétions basale et stimulée par l'absorption de nourriture, est respectivement de 69 % et de 82 %, et l'effet se prolonge jusqu'à 48 heures. L'activité inhibitrice du rabéprazole sur la sécrétion acide augmente légèrement en cas d'administration

quotidienne répétée, atteignant un état d'équilibre inhibiteur après 3 jours. A l'arrêt du traitement, l'activité sécrétoire se normalise en 2 à 3 jours.

Effets sur la gastrine sérique

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

Cellules Entérochromaffines

Des prélèvements obtenus par biopsie d'estomac humain provenant de l'antra et du fundus chez plus de 500 patients traités par le rabéprazole ou un comparateur sur une durée allant jusqu'à 8 semaines n'ont pas permis de déceler de modifications de l'histologie des cellules ECL, du degré de gastrite, de l'incidence des atrophies gastriques, de métaplasies intestinales ni de la distribution des infections à *H. pylori*. Chez plus de 400 patients recevant le traitement avec le Rabéprazole (10 ou 20 mg/jour) pendant 1 an, l'incidence de l'hyperplasie des cellules ECL était faible et comparable à celle observée avec l'oméprazole (20mg/jour). Chez plus de 250 patients, suivis pendant 36 mois en traitement continu, il n'a pas été noté de changements significatifs par rapport aux données initiales.

Autres effets

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

Les études chez les sujets sains ont montré l'absence d'interaction cliniquement

significative entre le rabéprazole et l'amoxicilline. Le rabéprazole n'a pas un effet néfaste sur les concentrations plasmatiques de l'amoxicilline ou de la clarithromycine lorsqu'ils sont administrés dans le but d'éradiquer une infection gastro-intestinale supérieure par *Helicobacter pylori*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Rabezol est un comprimé à enrobage entérique (gastro-résistant) à base de rabéprazole. Cette formulation est rendue nécessaire par le caractère instable du rabéprazole en milieu acide. En conséquence, l'absorption du rabéprazole ne débute qu'après que le comprimé ait quitté l'estomac. L'absorption est rapide conduisant à une concentration plasmatique maximale en 3,5 heures environ après l'administration d'une dose de 20 mg. Entre 10 et 40 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de rabéprazole et l'aire sous la courbe (ASC) sont linéaires en fonction de la dose. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de 20 mg (par rapport à la voie intraveineuse) est de 52 % environ, principalement due à un métabolisme pré-systémique. De plus, la biodisponibilité ne semble pas augmenter lors de l'administration répétée. Chez le volontaire sain, la demi-vie plasmatique est de 1 heure environ (0,7 à 1,5 heure), et la clairance corporelle totale est estimée à 283 ± 98 ml/minute. Il n'y avait pas d'interaction cliniquement pertinente avec de la nourriture. Ni l'alimentation, ni l'heure d'administration n'ont d'influence sur l'absorption du rabéprazole .

Distribution

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

Métabolisme et excrétion

Le rabéprazole , comme les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450). Des études in vitro sur microsomes hépatiques humain ont montré que le rabéprazole est métabolisé par les iso-enzymes (CYP2C19 et CYP3A4) du CYP450. Dans

ces études, aux concentrations attendues chez l'homme, le rabéprazole ne provoque pas d'induction ou d'inhibition du CYP3A4, et bien que les études in vitro ne soient pas toujours prédictives de l'effet in vivo, ces résultats indiquent qu'une interaction entre le rabéprazole et la ciclosporine n'est pas attendue. Chez l'homme, les dérivés thio-éther (M1) et acide carboxylique (M6) sont les métabolites plasmatiques principaux. Les dérivés sulphones (M2), diméthyl-thio-éther (M4) et le conjugué de l'acide mercapturique (M5) sont des métabolites mineurs observés à des concentrations plus faibles. Seul le métabolite diméthyl (M3) présente une faible activité anti-sécrétoire mais n'est pas retrouvé dans le plasma.

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

Linéarité / Non-linéarité

Dans les doses de rabéprazole allant de 10mg à 40mg, les pharmacocinétiques sont linéaires.

Informations supplémentaire sur les populations particulières

- **Sexe** : Après administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole, il n'existe pas de différence au niveau des paramètres pharmacocinétiques liée au sexe du patient après ajustement en fonction du poids corporel et de la taille.
- **Insuffisance rénale** : Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale en phase terminale, stabilisés, nécessitant une hémodialyse régulière (clairance de la créatinine ≤ 5 ml/min/1,73 m²) la disponibilité du rabéprazole s'est montrée très similaire à celle observée chez le volontaire sain. L'ASC et la C_{max} chez ces patients étaient environ 35 % inférieures à celles observées chez le volontaire sain. La demi-vie du rabéprazole était de 0,82 heure chez le volontaire sain, de 0,95 heure chez les patients sous dialyse et de 3,6 heures après dialyse. La clairance de ce médicament a, à peu près, doublé chez le patient

insuffisant rénal nécessitant une hémodialyse régulière comparativement au volontaire sain.

- **Insuffisance hépatique** : Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole, l'ASC était doublée et la demi-vie multipliée par 2 à 3 chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique chronique légère à modérée comparativement aux volontaires sains. Cependant, après 7 jours d'une administration quotidienne de 20 mg, l'ASC n'a été multipliée que par 1,5 et la Cmax par seulement 1,2. La demi-vie de rabéprazole chez l'insuffisant hépatique était de 12,3 heures par rapport à 2,1 heures chez le volontaire sain. La réponse pharmacodynamique (contrôle du pH gastrique) dans les deux groupes a été comparable au plan clinique.
- **Sujets âgés** : L'élimination du rabéprazole était très légèrement diminuée chez le sujet âgé. Après 7 jours d'une administration quotidienne de 20 mg de rabéprazole, l'ASC avait approximativement doublé et la Cmax et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) avaient augmenté, respectivement, de 60 % et de 30 % environ par rapport au volontaire jeune sain. Il n'y avait cependant pas d'évidence d'accumulation du rabéprazole.
- **Polymorphisme CYP2C19** Après 7 jours d'une administration quotidienne de 20 mg de rabéprazole chez le sujet métaboliseur lent CYP2C19, l'ASC et la demi-vie d'élimination étaient respectivement 1,9 et 1,6 fois plus importantes que celles observées chez le métaboliseur rapide alors que la Cmax n'avait augmenté que de 40 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Oxyde de magnésium

Hydroxypropylcellulose

Carboxyméthylamidon sodique

Stéarate de magnésium

Pelliculage et enrobage gastro-résistant

Hypromellose

Propylène glycol

Talc

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1 :1, Type A (Eudragit L 100/55)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Macrogol (Polyéthylène glycol)

Citrate de triéthyle

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage

14 comprimés gastro-résistants ronds, de couleur jaune, emballés dans une plaquette (blister) alvéolée en Alu/Alu mis dans un carton avec une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune précaution particulière pour l'élimination.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste II.

8. FABRICANT

Bilim İlaç San.ve. Tic. A.Ş (Bilim Pharmaceuticals)

GOSB 41480 Gebze, Kocaeli, La Turquie.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH,

Mühlenberg 7

4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Avril 2019