ANSM - Mis à jour le : 10/03/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rabéprazole sodique..... 20,00 mg
Quantité correspondant à rabéprazole base..... 18,85 mg

Pour un comprimé gastro-résistant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé enrobé biconvexe, de couleur jaune et portant la mention « E 243 » imprimée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PARIET, est indiqué dans le traitement :

- De l'ulcère duodénal évolutif.
- De l'ulcère gastrique évolutif bénin.
- De l'oesophagite érosive ou ulcérative symptomatique par reflux gastro-oesophagien.
- D'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien.
- Symptomatique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère.
- Du syndrome de Zollinger Ellison.
- De l'éradication de Helicobacter pylori (H. pylori) en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale, en association à une antibiothérapie adaptée. Voir rubrique 4.2.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adulte - Personne âgée

Ulcère duodénal évolutif, ulcère gastrique évolutif bénin :

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

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

Oesophagite érosive ou ulcérative par reflux gastro-oesophagien :

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

Traitement d’entretien de l’oesophagite par reflux gastro-oesophagien :

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

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

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

- Après résolution des symptômes, le contrôle des récidives symptomatiques peut être obtenu par la prise à la demande de PARIET 10 mg une fois par jour en fonction des besoins.

Eradication de H. pylori :

- Une association médicamenteuse est recommandée pendant 7 jours selon le schéma posologique suivant.

- 20 mg de PARIET 2 fois par jour associé à clarithromycine 500 mg 2 fois par jour et à amoxicilline 1 g 2 fois par jour.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :

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

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

Dans les indications où PARIET est administré en une prise par jour, PARIET doit être absorbé le matin, avant le petit déjeuner. Bien que ni l'heure de la prise, ni l'alimentation n'aient

une influence sur l'activité du rabéprazole sodique, ce schéma thérapeutique facilite l'observance.

Insuffisance rénale et hépatique

- Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

- Voir la rubrique 4.4 pour l'utilisation de PARIET chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Enfant

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

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

PARIET est contre-indiqué au cours de l'allaitement (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Une réaction d'hypersensibilité croisée avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou les dérivés benzimidazolés ne peut pas être exclue.

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

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

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

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

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

L'administration de PARIET avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Il est possible que le traitement par IPP, dont PARIET, augmente le risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter* et *Clostridium difficile* (voir rubrique 5.1).

Les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à de fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des IPP tels que PARIET pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des traitements pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Utilisation concomitante de rabéprazole et de méthotrexate

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

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Le rabéprazole sodique, comme tous les anti-acides, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypo ou d'une achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte en cas de traitement au long court chez des patients ayant des réserves en vitamine B12 diminuées ou des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12, ou lorsque des symptômes cliniques correspondants sont observés.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

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

Interférence avec les tests de laboratoire

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

Atteinte rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTI) a été observée chez des patients prenant du rabéprazole. Cet effet indésirable peut survenir à tout moment durant la période de traitement par rabéprazole (voir rubrique 4.8). Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une

insuffisance rénale. Le rabéprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

Teneur en sodium

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

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

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

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

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

Méthotrexate

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données épidémiologiques chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses exposées) n'indique pas d'augmentation significative du risque de malformations congénitales majeures. Des études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). PARIET ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel l'emporte sur l'incertitude persistante concernant d'éventuels effets indésirables sur le fœtus.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel du rabéprazole sodique n'est pas documentée. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. Le rabéprazole sodique est excrété dans le lait chez la rate. En conséquence, PARIET ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Les études de reproduction chez le rat et chez le lapin n'ont apporté aucune preuve de diminution de la fertilité ou de risque pour le fœtus attribuable au rabéprazole sodique, en dépit d'un faible passage fœto-placentaire chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

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

Les fréquences sont définies comme suit : fréquents (>1/100, 1/10), peu fréquents (>1/1 000, 1/100), rares (>1/10 000, 1/1 000), très rares (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Infections et infestations	Infections				
Affections hématologiques et du système lymphatique			Neutropénie Leucopénie Thrombopénie Leucocytose		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité[1,2]		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		Hyponatrémie Hypomagnésém[4]
Affections psychiatriques	Insomnie	Nervosité	Dépression		Confusion
Affections du système nerveux	Céphalées Etourdissements	Somnolence			
Affections oculaires			Troubles de la vision		
Affections vasculaires					Œdème périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Pharyngite Rhinite	Bronchite Sinusite			

Classes de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées Douleur abdominale Constipation Météorisme Polypes des glandes fundiques (bénins)	Dyspepsie Sécheresse de la bouche Eructation	Gastrites Stomatite Dysgueusie		Colite microscopique
Affections hépatobiliaires			Hépatite Ictère Encéphalopathie hépatique[3]		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Erythème[2]	Prurit Sueur Réactions bulleuses[2]	Erythème polymorphe Syndrome de Stevens Johnson Syndrome de Lyell	Lupus érythémateux cutané subaigu
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs non spécifiques Douleurs dorsales	Myalgies Crampes des membres inférieurs Arthralgie Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres[4]			
Affections du rein et des voies urinaires		Infection urinaire	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)		
Affections des organes de reproduction et du sein					Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Syndrome pseudo-grippal	Douleur thoracique Frissons Pyrexie			
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques[3]	Prise de poids		

1 : y compris œdème de la face, hypotension et dyspnée

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

3 : Il a été rapporté de rares cas d'encéphalopathie hépatique chez des patients souffrant de cirrhose. Chez les patients souffrant de dysfonctionnements hépatiques sévères, il est recommandé au prescripteur d'exercer une surveillance accrue

lors de l'instauration d'un traitement par PARIET (voir rubrique 4.4).

4 : Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Appareil digestif et métabolisme, médicaments en cas d'ulcère peptique et de reflux gastro-oesophagien (RGO), IPP Code ATC : A02B C04

Mécanisme d'action

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

Activité anti-sécrétoire

- Après administration orale d'une dose de 20 mg de rabéprazole sodique le début de l'effet anti-sécrétoire se produit dans l'heure, il est maximum en 2 à 4 heures. Vingt trois heures après la première prise de rabéprazole sodique, l'inhibition des sécrétions, basale et stimulée par l'absorption de nourriture, est respectivement de 69 % et de 82 %, et l'effet se prolonge jusqu'à 48 heures. L'activité inhibitrice du rabéprazole sodique sur la sécrétion acide augmente légèrement en cas d'administration quotidienne répétée, atteignant un état d'équilibre inhibiteur après 3 jours. A l'arrêt du traitement l'activité sécrétoire se normalise en

2 à 3 jours.

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

Effets sur la gastrine sérique

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

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

Autres effets

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

Les études chez les sujets sains ont montré l’absence d’interaction cliniquement significative entre le rabéprazole sodique et l’amoxicilline. Le rabéprazole n’induit pas de modification des concentrations plasmatiques d’amoxicilline ou la clarythromycine lorsqu’ils sont administrés dans le but d’éradiquer une infection gastro intestinale haute par *Helicobacter pylori*.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l’acidité gastrique. L’augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l’exploration des tumeurs neuroendocrines.

D’après des données publiées, la prise d’IPP devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d’IPP.

Population pédiatrique

L’Agence européenne des médicaments a différé l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec PARIET dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du Reflux Gastro-Oesophagien (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique).

L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec PARIET dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du Syndrome de Zollinger-Ellison, de l’ulcère duodénal et de l’ulcère gastrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme/Excrétion

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

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

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

Sexe

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

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisant hépatique

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

Personne âgée

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

Polymorphisme CYP2C19

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Dans l'étude de fertilité chez le rat, le rabéprazole n'a montré aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles, ni sur la croissance, le développement ou la performance reproductive de la génération F1 à des doses intraveineuses allant jusqu'à 30 mg/kg (ASC plasmatique : 8,8 µg.hr/ml, 10 fois l'exposition humaine à 20 mg/jour).

Dans les études sur le développement embryo-fœtal, à des doses maternelles toxiques, une ossification incomplète de l'os occipital et/ou pariétal a été observée chez le rat (25 et 50 mg/kg, par voie intraveineuse) et chez le lapin (30 mg/kg, par voie intraveineuse). Une augmentation significative du nombre de fœtus avec absence d'ossification de l'épiphyse tibiale proximale a été observée, ainsi qu'une diminution significative du nombre de corps vertébraux sacrés et caudaux ossifiés. La dose sans effet observé était de 5 mg/kg chez le rat (ASC plasmatique : 1,4 ?g.hr/ml, 2,2 fois l'exposition humaine à 20 mg/jour) et de 6 mg/kg chez le lapin (ASC plasmatique : 1,7 ?g.hr/ml, 2,6 fois l'exposition humaine à 20 mg/jour).

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat (jusqu'à 30 mg/kg, par voie intraveineuse), aucun effet sur la différenciation morphologique, le développement de diverses fonctions, la mobilité, la capacité d'apprentissage ou la fonction reproductrice n'a été observé.

Des études menées chez des rates allaitantes ont montré que le rabéprazole est excrété dans le lait, atteignant des taux environ 2 à 7 fois supérieurs à ceux du sang.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu : Mannitol (E421), oxyde de magnésium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Ethylcellulose, oxyde de magnésium.

Enrobage gastro-résistant : Phtalate d'hypromellose, monoglycérides diacétylés, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), cire de carnauba.

Composition de l'encre d'impression : Gomme laque blanche, oxyde de fer rouge (E172), cire de carnauba, ester d'acide gras glycérolé, éthanol déshydraté, 1-butanol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112 et 120 comprimés sous plaquettes double film aluminium (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

JANSSEN-CILAG

167 QUAI DE LA BATAILLE DE STALINGRAD

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 374 965 5 1 : 5 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 355 143 3 2 : 7 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 3 55 145 6 1 : 14 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 355 146 2 2 : 15 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)

- 34009 357 976 2 9 : 25 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium
- 34009 355 147 9 0 : 28 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 3 55 148 5 1 : 30 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 357 977 9 7 : 50 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 355 149 1 2 : 56 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 355 151 6 2 : 75 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 369 072 6 3 : 98 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 274 469 6 2 : 112 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)
- 34009 355 152 2 3 : 120 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste II.