

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PARIET® 10 mg comprimés gastro-résistants
PARIET® 20 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés 10 mg : 10 mg de rabéprazole-sodium équivalent à 9,42 mg de rabéprazole
Comprimés 20 mg : 20 mg de rabéprazole-sodium équivalent à 18,85 mg de rabéprazole

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés gastro-résistants

Comprimés 10 mg : comprimés biconvexes pelliculés, de couleur rose, portant la mention 'E241' imprimée sur une face.
Comprimés 20 mg : comprimés biconvexes pelliculés, de couleur jaune, portant la mention 'E243' imprimée sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés PARIET sont indiqués pour :

- Le traitement d'un ulcère duodéal actif
- Le traitement d'un ulcère gastrique bénin actif
- Le traitement d'un reflux gastro-œsophagien pathologique (RGOP) érosif ou ulcérateur symptomatique
- La prise en charge à long terme du reflux gastro-œsophagien pathologique (traitement d'entretien du RGOP)
- Le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à assez grave (RGO symptomatique).
- Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison
- L'éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association avec le traitement antibactérien approprié, chez les patients présentant des ulcères peptiques (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes/personnes âgées

Ulcère duodéal actif et ulcère gastrique bénin actif : la dose orale recommandée tant pour l'ulcère duodéal actif que pour l'ulcère gastrique bénin actif est de 20 mg, à prendre une fois par jour le matin.

La plupart des patients souffrant d'un ulcère duodéal actif guérissent en quatre semaines. Il est cependant possible que certains patients aient besoin de quatre semaines supplémentaires de traitement pour obtenir une guérison. La plupart des patients souffrant d'un ulcère gastrique bénin actif guérissent en six semaines. Dans ce cas aussi, certains patients pourraient avoir besoin de six semaines de traitement de plus pour obtenir une guérison.

Reflux gastro-œsophagien pathologique (RGOP) érosif ou ulcérateur : la dose orale recommandée pour le traitement de cette maladie est de 20 mg, à prendre une fois par jour pendant quatre à huit semaines.

Prise en charge à long terme du reflux gastro-œsophagien pathologique (traitement d'entretien du RGOP): pour un traitement prolongé, on peut utiliser une dose d'entretien de PARIET de 20 mg ou de 10 mg une fois par jour, selon la réponse du patient.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à assez grave (RGO symptomatique) : la dose pour les patients qui ne présentent pas d'œsophagite est de 10 mg une fois par jour. Si après 4 semaines les symptômes ne sont pas maîtrisés, le patient doit être soumis à un examen plus approfondi.

Une fois les symptômes disparus, on pourra maîtriser des symptômes survenant ultérieurement en instaurant un schéma de "traitement à la demande", à savoir : 10 mg 1 x par jour quand c'est nécessaire.

Syndrome de Zollinger-Ellison : la dose de départ recommandée pour les adultes est de 60 mg une fois par jour. La dose peut éventuellement être augmentée jusqu'à 120 mg par jour, en fonction des besoins individuels du patient. Des doses uniques allant jusqu'à 100 mg par jour inclus peuvent être administrées. Il se peut qu'une dose de 120 mg par jour doive être divisée en deux prises de 60 mg. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire sur le plan clinique.

Éradication du bacille *H. pylori* : les patients atteints d'une infection par *H. pylori* doivent recevoir un traitement d'éradication. L'association suivante est conseillée en cas d'administration pendant 7 jours : PARIET 20 mg deux fois par jour + clarithromycine 500 mg deux fois par jour et amoxicilline 1g deux fois par jour

Pour les indications qui exigent un traitement une fois par jour, les comprimés PARIET doivent être pris le matin avant le petit déjeuner ; bien que le moment de la journée ou la prise d'aliment n'ait pas eu d'effet démontrable sur l'activité du rabéprazole-sodium, ce schéma posologique favorise l'adhésion au traitement.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Voir la section 4.4 pour l'utilisation de PARIET dans le traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Enfants

L'emploi de PARIET n'est pas recommandé chez les enfants étant donné qu'il n'existe aucune expérience de l'utilisation de ce médicament dans ce groupe de 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 réponse symptomatique à un traitement par le rabéprazole-sodium n'exclut pas la présence d'une tumeur maligne gastrique ou œsophagienne. La possibilité d'une malignité devra donc être écartée avant l'instauration du traitement par PARIET.

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

Un risque de sensibilité croisée avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou benzimidazoles substitués ne peut pas être exclu.

Les patients devront être avertis que les comprimés PARIET ne doivent pas être croqués ni broyés, mais qu'ils doivent être avalés en entiers.

L'emploi de PARIET n'est pas recommandé chez les enfants étant donné qu'il n'existe aucune expérience de l'utilisation de ce médicament dans ce groupe de patients.

Des mentions de dyscrasies sanguines (thrombocytopénie et neutropénie) ont été effectuées après la commercialisation. Dans la plupart des cas où aucune autre étiologie n'a pu être déterminée, il n'y a pas eu de complications et les symptômes ont disparu après l'arrêt du rabéprazole.

Des anomalies dans les enzymes hépatiques ont été observées dans les études cliniques et ont aussi été rapportées après l'autorisation de mise sur le marché. Dans la plupart des cas où aucune autre étiologie n'a pu être déterminée, il n'y a pas eu de complications et les symptômes ont disparu après l'arrêt du rabéprazole.

Dans une étude où des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée avaient été comparés à des sujets témoins du même sexe et du même âge, aucun problème d'innocuité significatif n'a été constaté avec ce médicament. Néanmoins, comme il n'existe aucune donnée clinique sur l'emploi de PARIET dans le traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique grave, le médecin prescripteur devra se montrer prudent lors de l'instauration d'un traitement par PARIET chez de tels patients.

L'administration simultanée de PARIET avec l'atazanavir est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à forte dose et sur des périodes prolongées (> 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 observationnelles suggèrent que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10-40%. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux recommandations cliniques actuelles et un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités par des IPP tels que PARIET pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Il peut se produire des manifestations graves d'hypomagnésémie, telles que fatigue, tétanie, délirium, convulsions, étourdissements et arythmies ventriculaires, mais elles pourraient débuter insidieusement et être négligées. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après le remplacement en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients chez qui un traitement prolongé est escompté ou qui prennent des IPP en association avec la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie (par ex. des diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement en cours de 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 entraîner une toxicité associée au méthotrexate. Lorsque le méthotrexate est administré à forte dose, une interruption temporaire de l'IPP peut être envisagée chez certains patients.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

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

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les 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 (23 mg) de sodium par comprimé gastro-résistant, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le rabéprazole-sodium produit une inhibition profonde et de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique. Une interaction est possible avec des composés dont l'absorption dépend du pH. L'administration simultanée de rabéprazole-sodium et de kétoconazole ou d'itraconazole peut entraîner une diminution significative des taux plasmatiques de ces antifongiques. C'est pourquoi il peut être nécessaire d'assurer le suivi de patients individuels afin de déterminer si une adaptation de la dose est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole sont pris en même temps que PARIET.

Dans certains essais cliniques, des antiacides ont été administrés en même temps que PARIET. Dans une étude d'interaction médicamenteuse spécifique, aucune interaction n'a été observée avec les antiacides liquides.

L'administration simultanée de l'association atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg avec de l'oméprazole (40 mg une fois par jour), ou de l'atazanavir 400 mg avec du lansoprazole (60 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a produit une diminution marquée de l'exposition à l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir dépend du pH. Bien que cela n'ait pas été étudié, les mêmes résultats sont attendus avec d'autres IPP. C'est pourquoi les IPP, y compris le rabéprazole, ne peuvent pas être administrés en même temps que l'atazanavir (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données épidémiologiques concernant les femmes enceintes (plus de 1 000 résultats exposés) n'indique pas d'augmentation pertinente 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 restante concernant les effets indésirables potentiels sur le fœtus.

Allaitement

On ignore si le rabéprazole-sodium est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été effectuée chez des femmes qui allaitent. Cependant, on observe chez le rat une excrétion du rabéprazole-sodium par les glandes mammaires. PARIET ne peut donc pas être utilisé durant 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 foëto-placentaire chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Étant donné les propriétés pharmacodynamiques et le profil d'effets indésirables de PARIET, il est peu probable qu'il influence négativement l'aptitude à conduire ou qu'il affecte la capacité d'utiliser des machines. Si toutefois la vigilance est affectée par la somnolence, il est recommandé d'éviter de conduire un véhicule et de manipuler des machines complexes.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables les plus souvent rapportés au cours d'études cliniques contrôlées sur le rabéprazole ont été : maux de tête, diarrhée, douleur abdominale, asthénie, flatulence, éruption cutanée et sécheresse buccale. La majorité des événements indésirables observés lors des études cliniques étaient d'une intensité faible ou modérée et de type transitoire.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et lors du suivi post-commercialisation. Les fréquences des événements indésirables sont définies comme suit : fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1000, < 1/100), rares (> 1/10000, < 1/1000), très rares (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système organique	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Infections et infestations	Infection				
Affections hématologiques et du système lymphatique			Neutropénie Leucopénie Thrombocytopénie Leucocytose		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité 1, 2		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		Hyponatrémie Hypomagnésémie 4
Affections psychiatriques	Insomnie	Nervosité	Dépression		Confusion
Affections du système nerveux	Maux de tête Sensation d'étourdissement	Somnolence			
Affections oculaires			Troubles de la vision		
Affections vasculaires					œdème périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Pharyngite Rhinite	Bronchite Sinusite			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausée Maux de ventre Constipation Flatulence Polypes des glandes fundiques (bénins)	Dyspepsie Bouche sèche Éructations	Gastrite Stomatite Altération du goût		Colite microscopique
Affections hépatobiliaires			Hépatite Jaunisse Encéphalopathie hépatique 3		

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Erythème ²	Prurit Sudation Réactions bulleuses ²	Erythème polymorphe Nécrolyse épidermique toxique (NET) Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)	Lupus érythémateux cutané subaigu ⁴
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs non spécifiques Dorsalgie	Myalgie Crampes des jambes Arthralgie Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale ⁴			
Affections du rein et des voies urinaires		Infection des voies urinaires	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	Douleurs thoraciques Frissons Fièvre			
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques ³	Gain de poids		

1. Comprend aussi gonflement du visage, hypotension et dyspnée
2. Érythème, réactions bulleuses et réactions allergiques systémiques aigus disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.
3. Des cas rares d'encéphalopathie hépatique ont été rapportés chez des patients atteints d'une cirrhose sous-jacente. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave, il est conseillé au médecin prescripteur de faire preuve de prudence lors de l'instauration du traitement par PARIET (voir section 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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifierunefffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

A ce jour, l'expérience concernant les surdosages intentionnels ou accidentels est limitée. L'exposition maximale établie n'a pas excédé 60 mg deux fois par jour ou 160 mg une fois par jour. Les effets sont généralement minimes et représentatifs du profil d'événements indésirables connu, et ils sont réversibles sans intervention médicale supplémentaire. On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le rabéprazole sodique se lie fortement aux protéines et n'est par conséquent pas dialysable. Comme dans tous les cas de surdosage, le traitement devra être symptomatique et des mesures générales de soutien devront être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Appareil digestif et métabolisme, médicaments en cas d'ulcère peptique et de reflux gastro-œsophagien pathologique (RGOP), IPP.
Code ATC : A02BC04

Mécanisme d'action

Le rabéprazole-sodium appartient à la classe des inhibiteurs de sécrétion, les benzimidazoles substitués, qui ne possèdent pas de propriétés anticholinergiques ou antagonistes H₂, mais qui réduisent la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique de l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase (la pompe à acide ou pompe à protons). L'effet est en fonction de la dose et entraîne l'inhibition de la sécrétion basale comme de la sécrétion stimulée de l'acide, quelle que soit la nature du stimulant. Les études effectuées chez des animaux de laboratoire ont montré qu'après administration, le rabéprazole-sodium disparaît rapidement du plasma et de la muqueuse gastrique. Comme le rabéprazole est une base peu alcaline, il est rapidement absorbé après administration de toutes les doses et est concentré dans le milieu acide des cellules pariétales. Le rabéprazole est converti par protonation en une forme sulfamidée active et réagit ensuite avec la cystéine disponible sur la pompe à protons.

Action inhibitrice sur la sécrétion :

Après l'administration d'une dose de 20 mg de rabéprazole-sodium, l'effet inhibiteur de la sécrétion apparaît en l'espace d'une heure et atteint un maximum en deux à quatre heures. L'inhibition de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide induite par les aliments 23 heures après la première dose est respectivement de 69% et 82%, et cette inhibition se maintient jusqu'à 48 heures. L'effet inhibiteur du rabéprazole-sodium sur la sécrétion d'acide augmente légèrement en cas de doses journalières répétées, pour atteindre un équilibre dynamique après trois jours. A l'arrêt de l'administration du médicament, l'activité sécrétoire se normalise en l'espace de 2 à 3 jours.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause, y compris par les IPP tels que 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 telles que *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

Effets sur la gastrine sérique

Des patients inclus dans des essais cliniques ont été traités une fois par jour par 10 ou 20 mg de rabéprazole-sodium pendant 43 mois maximum. La gastrinémie a augmenté au cours des 2 à 8 premières semaines à la suite de l'activité inhibitrice sur la sécrétion acide, mais elle s'est ensuite stabilisée lors de la poursuite du traitement. Les valeurs de gastrine revenaient habituellement aux taux antérieurs au traitement en l'espace de 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Des biopsies gastriques humaines de l'antrum et du fundus gastriques provenant de plus de 500 patients ayant reçu du rabéprazole ou un traitement comparatif pendant 8 semaines maximum, n'ont pas indiqué de changement dans l'histologie des cellules ECL, dans le degré de gastrite, l'incidence de gastrite atrophique, la métaplasie intestinale ou la distribution d'une infection par *H. pylori*. De même, chez plus de 250 patients qui avaient été suivis pendant 36 mois de traitement continu, aucune modification significative des valeurs de base n'a été observée.

Autres effets

Aucun effet systémique du rabéprazole-sodium sur le système nerveux central ainsi que sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire n'a été observé à ce jour. Le rabéprazole-sodium administré à raison d'une dose orale de 20 mg pendant 2 semaines n'a eu aucun effet sur les paramètres suivants : fonction thyroïdienne, métabolisme des hydrates de carbone, taux circulants d'hormone parathyroïdienne, cortisol, œstrogène, testostérone, prolactine, cholécystokinine, sécrétine, glucagon, hormone folliculo-stimulante (HFS), hormone lutéinisante (HL), rénine, aldostérone ou somatotrophine.

Les études effectuées chez des sujets sains ont démontré que le rabéprazole-sodium n'a pas d'interactions cliniquement significatives avec l'amoxicilline.

Le rabéprazole n'a pas d'influence négative sur les concentrations plasmatiques d'amoxicilline ou de clarithromycine lors d'une co-administration en vue d'éradiquer une infection par *Helicobacter pylori* dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.

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 est un comprimé entéro-soluble (résistant au suc gastrique) de rabéprazole-sodium. Cette forme galénique est nécessaire, car le rabéprazole est instable en milieu acide. L'absorption du rabéprazole commence donc seulement après que le comprimé a quitté l'estomac. L'absorption est rapide. Les pics plasmatiques (C_{max}) du rabéprazole sont atteints environ 3,5 heures après l'administration d'une dose de 20 mg. Les pics des concentrations plasmatiques (C_{max}) de rabéprazole et l'AUC sont linéaires pour la plage posologique de 10 mg à 40 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de 20 mg (comparée à une administration intraveineuse) est d'environ 52%, principalement en raison d'une métabolisation présystémique. La biodisponibilité ne semble en outre pas augmenter lors d'une administration répétée. Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique est d'environ une heure (variation : de 0,7 à 1,5 heure) et la clairance corporelle totale est estimée à 283 ± 98 ml/min. De même, aucune interaction cliniquement significative n'a été notée avec des aliments. L'absorption du rabéprazole-sodium n'est influencée ni par l'alimentation ni par le moment de la journée où le traitement est administré.

Distribution

Le rabéprazole se lie à 97% environ aux protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme et excrétion

Le rabéprazole-sodium, comme c'est le cas pour les autres inhibiteurs de l'IPP, est métabolisé par le biais du cytochrome P450 (CYP450), le système de métabolisation hépatique des médicaments. Les essais *in vitro* effectués sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le rabéprazole-sodium était métabolisé par des iso-enzymes du CYP450 (CYP2C19 et CYP3A4). Dans ces essais, aux concentrations plasmatiques attendues chez l'homme, le rabéprazole n'a pas induit ni inhibé le CYP3A4. Bien que les essais *in vitro* ne soient pas toujours extrapolables à la situation *in vivo*, ces résultats indiquent qu'on ne doit pas s'attendre à des interactions entre le rabéprazole et la cyclosporine. Chez l'homme, le thioéther (M1) et l'acide carbonique (M6) sont les principaux métabolites plasmatiques, tandis que le sulfone (M2), le desméthylthioéther (M4) et le conjugué de l'acide mercapturique (M5) sont des métabolites moins importants observés à des taux inférieurs. Seul le métabolite desméthyle (M3) possède une faible activité inhibitrice de la sécrétion, mais il n'est pas présent dans le plasma.

Suite à l'administration d'une seule dose orale de 20 mg de rabéprazole-sodium marquée au ^{14}C , aucun médicament inchangé n'a été excrété dans l'urine. Environ 90% de la dose a été éliminée dans les urines en général sous forme de deux métabolites : le conjugué d'acide mercapturique (M5) et l'acide carbonique (M6), associés à deux métabolites inconnus. Le reste de la dose se retrouve dans les fèces.

Sexe

Après administration d'une dose unique de 20 mg de rabéprazole, les paramètres pharmacocinétiques adaptés en fonction du poids corporel et de la taille ne présentent pas de différences significatives d'après le sexe.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale stable nécessitant une hémodialyse d'entretien (clairance de la créatinine ≤ 5 ml/min/1,73 m²), la distribution du rabéprazole a été très semblable à celle observée chez des volontaires sains. L'AUC et la C_{max} chez ces patients a été environ 35% plus basse que les paramètres correspondants chez des volontaires sains. La demi-vie moyenne du rabéprazole a été de 0,82 heure chez des volontaires sains, de 0,95 heure chez les patients durant l'hémodialyse et de 3,6 heures après l'hémodialyse. La clairance du médicament chez les patients atteints de maladie rénale nécessitant une hémodialyse d'entretien a été approximativement deux fois plus importante que celle relevée chez les volontaires en bonne santé.

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose de 20 mg de rabéprazole à des patients atteints d'insuffisance hépatique chronique légère à modérée, l'AUC a doublé et on a noté une augmentation 2 à 3 fois plus importante de la demi-vie du rabéprazole par comparaison à des volontaires sains. Néanmoins, après l'administration de 20 mg par jour pendant 7 jours, l'AUC n'a augmenté que de 1,5 fois et la C_{max} de 1,2 fois seulement. La demi-vie du rabéprazole chez les patients atteints d'insuffisance hépatique a été de 12,3 heures, par comparaison à 2,1 heures chez des volontaires sains. La réponse pharmacodynamique (contrôle du pH gastrique) dans les deux groupes a été cliniquement comparable.

Personnes âgées

L'élimination du rabéprazole a été quelque peu diminuée chez les personnes âgées. Après l'administration de 20 mg de rabéprazole-sodium par jour pendant 7 jours, l'AUC a été plus ou moins doublée, la C_{max} a augmenté de 60% et la demi-vie a augmenté d'environ 30% par comparaison avec les valeurs relevées chez des volontaires sains jeunes. Aucun signe d'accumulation du rabéprazole n'a toutefois été noté.

Polymorphisme du CYP2C19

Après l'administration d'une dose de 20 mg par jour pendant 7 jours, les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont montré une AUC et une demi-vie respectivement 1,9 et 1,6 fois plus importantes par rapport aux paramètres correspondants des métaboliseurs rapides, tandis que la C_{max} n'a augmenté que de 40%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés qu'avec des doses qui ne dépassaient la posologie maximale admise chez l'homme que de manière à rendre négligeables les risques de toxicité chez l'homme, sur la base des données recueillies chez l'animal.

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 µg.hr/ml, 2,2 fois l'exposition humaine à 20 mg/jour) et de 6 mg/kg chez le lapin (ASC plasmatique : 1,7 µg.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 mutagénicité ont donné des résultats comparables. Des essais réalisés sur une lignée cellulaire lymphomateuse chez la souris ont été positifs, mais des essais *in vivo* sur le micronucléus ainsi que des tests *in vitro* et *in vivo* de réparation d'ADN ont été négatifs. Les études de carcinogénicité ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : Mannitol (E421), oxyde de magnésium, hyprolose faiblement substituée, hyprolose, stéarate de magnésium ;

Enrobage intérieur : éthylcellulose, oxyde de magnésium ;

Enrobage gastro-résistant : phtalate d'hypromellose, monoglycérides diacétylés, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) (comprimés de 20 mg), oxyde de fer rouge (E172) (comprimés de 10 mg), cire de carnauba ;

Encre : - comprimés à 20 mg : gomme-laque blanche, oxyde de fer rouge (E172), cire de carnauba, ester d'acides gras glycériques, éthanol anhydre, 1-butanol.

- comprimés à 10 mg : gomme-laque blanche, oxyde de fer noir (E172), éthanol anhydre, 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

Plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium)

Tailles d'emballage : 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112 ou 120 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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 MARCHÉ

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pariet 10 mg :

BE199692

LU: 2004028078

0256591 (56 comprimés)

Pariet 20 mg :

BE199701

LU: 2004028079

0256671 (28 comprimés)

0256685 (56 comprimés)

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

Date de première autorisation : 1er février 1999

Date de dernier renouvellement : décembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026