

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pantoprazol Aurobindo 20 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé gastro-résistant de forme elliptique, biconvexe, de couleur jaune clair et lisse des deux côtés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pantoprazol Aurobindo est indiqué dans le traitement chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus pour :

- Reflux gastro-oesophagien symptomatique.
- Traitement à long terme et la prévention des récurrences d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Pantoprazol Aurobindo est indiqué dans le traitement chez l'adulte pour :

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus.

Maladie de reflux gastro-oesophagien symptomatique

La posologie orale recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant de Pantoprazol Aurobindo 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois l'amélioration des symptômes atteint, la récurrence des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de 20 mg une fois par jour, un comprimé en fonction des besoins. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.

Traitement à long terme et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien

Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé gastro-résistant de Pantoprazol Aurobindo 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence. Pantoprazol Aurobindo 40 mg peut être utilisé dans ce cas. Après guérison de la récurrence, la dose peut à nouveau être ramenée à du pantoprazole 20 mg.

Chez l'adulte

Prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS .

La posologie orale recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant de Pantoprazol Aurobindo 20 mg par jour.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, la dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de Pantoprazol Aurobindo n'est pas recommandée chez l'enfant en dessous de 12 ans car il n'existe pas de données suffisantes concernant la sécurité et l'efficacité du médicament dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Usage orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés et doivent être avalés en entiers avec un peu d'eau, 1 heure avant le repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (le pantoprazole), aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant d'une insuffisance hépatique sévère, le taux d'enzymes hépatiques doit être contrôlé régulièrement pendant un traitement par pantoprazole, particulièrement en cas de traitement à long terme. En cas d'élévation du taux d'enzymes hépatiques, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

Administration concomitante d'AINS

L'utilisation de Pantoprazol Aurobindo 20 mg en prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) doit se limiter aux patients qui nécessitent un traitement continu par AINS et qui présentent un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué sur la base des facteurs de risque individuels, comme un âge avancé (>65 ans) ou des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, ou d'hémorragie digestive haute.

Tumeur gastrique maligne

Une réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et peut retarder le diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (p.ex. perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase VIH

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique, tels que l'atazanavir en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Comme tous les antiacides, le pantoprazole est susceptible de réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypochlorhydrie ou achlorhydrie. Il convient d'en tenir compte pour le traitement à long terme des patients qui ont des réserves réduites ou qui présentent des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 ou si on observe des symptômes cliniques.

Traitement à long terme

Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales

Le traitement par pantoprazole peut entraîner un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales causées par des bactéries telles que *Salmonella* et *Campylobacter* ou *C. difficile*.

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier utilisés à fortes doses et dans le cadre d'un traitement au long cours (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fractures de 10 à 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 en accord avec les recommandations de bonnes pratiques cliniques actuelles et doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.

Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas un an, avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs) comme le pantoprazole. Des réactions graves d'hypomagnésémie telles que la fatigue, la tétanie, les délires, des convulsions, des vertiges et des arythmies ventriculaires peuvent se produire, pouvant commencer insidieusement et passer ainsi inaperçues. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir section 4.8). Chez la plupart des patients affectés, la mise en place d'un traitement de substitution par magnésium et l'arrêt de l'IPP ont permis une amélioration de l'hypomagnésémie (et de l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à une hypomagnésémie).

Pour les patients susceptibles d'être traités au long cours ou dans le cadre de l'association des IPP à la digoxine ou des médicaments susceptibles d'induire une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de vérifier les niveaux de magnésium, avant l'initiation du traitement par IPP, puis périodiquement pendant le traitement.

Réactions cutanées indésirables graves (SCAR)

Des réactions cutanées indésirables sévères (SCAR), y compris l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la réaction médicamenteuse avec

éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec le pantoprazole à une fréquence inconnue (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces réactions et surveillés étroitement pour détecter les réactions cutanées.

En cas d'apparition de signes et de symptômes pouvant conduire à ces réactions, il convient d'interrompre immédiatement l'administration du pantoprazole et d'envisager un autre traitement.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons 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 pantoprazole. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

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 pantoprazole 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 inhibiteur de la pompe à protons.

Pantoprazol Aurobindo contient du sodium

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

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

Médicaments dont la pharmacocinétique d'absorption est dépendante du pH

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption des médicaments pour lesquels le pH gastrique est un facteur déterminant important de la biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

Les inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique tel que l'atazanavir en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Si la combinaison d'inhibiteurs de protéase du VIH avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée (par ex. la charge virale). Une dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne devrait pas être dépassée. Le dosage de l'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajusté.

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

Une administration concomitante de pantoprazole et de warfarine ou de phenprocoumone n'a pas influencé la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone ni l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de manière concomitante des IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, et même le décès. Les patients traités avec du pantoprazole et de la warfarine ou de la phenprocoumone peuvent nécessiter une surveillance pour détecter une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine.

Méthotrexate

On a rapporté que l'utilisation concomitante d'une dose élevée de méthotrexate (p. ex. 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons induit une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Il

peut donc s'avérer nécessaire d'envisager un arrêt temporaire du traitement par méthotrexate dans les situations où l'on utilise une dose élevée de méthotrexate (par exemple, en cas de cancer ou de psoriasis).

Autres études d'interactions

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19, et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.

Les études d'interaction conduites avec des médicaments également métabolisés par ces voies, comme la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol n'ont pas révélé d'interactions cliniquement significatives.

Une interaction entre le pantoprazole et d'autres médicaments ou composés métabolisés, qui sont à l'aide du même système enzymatique, ne peut pas être exclue.

Les résultats d'une série d'études d'interactions démontrent que le pantoprazole n'influe pas sur les substances actives métabolisés par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol), et qu'il n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine-p.

Il n'existe pas d'interactions avec les anti-acides administrés de manière concomitante.

Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée.

Médicaments qui inhibent ou induisent le CYP2C19 :

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine pourraient augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients traités à long terme avec des doses élevées de pantoprazole, ou ceux présentant une insuffisance hépatique.

Les inducteurs enzymatiques influant sur le CYP2C19 et le CYP3A4 tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

Des résultats faussement positifs ont été rapportés dans certains tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC) chez des patients recevant du pantoprazole. Une autre méthode de confirmation est donc à envisager pour vérifier les résultats positifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de pantoprazole. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du pantoprazole pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/d'éviter le traitement par Pantoprazol Aurobindo doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, et du bénéfice du traitement par Pantoprazol Aurobindo chez la femme.

Fertilité

Il n'y a aucune preuve de fertilité diminuée suite à l'administration du pantoprazole dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des réactions médicamenteuses indésirables telles que des étourdissements et des troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Si c'est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

On peut s'attendre à ce qu'environ 5 % des patients présente des effets indésirables (EI).

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables rapportés avec le pantoprazole, classés selon les conventions de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'appliquer une « fréquence d'effets indésirables », et ces effets sont dès lors mentionnés avec une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole observés dans les études cliniques et effets indésirables notifiés après commercialisation.

Fréquence Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions et choc anaphylactiques)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et élévation des lipides (triglycérides, cholestérol) ; variations de poids		Hyponatrémie, hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), hypocalcémie ¹ , hypokaliémie ¹

Fréquence Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et aggravations)	Désorientation (et aggravations)	Hallucination; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi qu'aggravation de ces symptômes si présents avant le traitement)
Affections du système nerveux		Céphalées, étourdissements	Troubles du goût		Paresthésies
Affections oculaires			Troubles visuels/vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; nausées/vomissements ; distension abdominale et ballonnement ; constipation ; bouche sèche ; douleurs abdominales et inconfort			Colite microscopique
Troubles hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésions hépatocellulaires ; ictère ; insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée/exanthème/éruption ; prurit	Urticaire ; angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson ; Syndrome de Lyell (TEN) ; érythème multiforme ; photosensibilité ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) ; syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir	Arthralgie, myalgie		Spasmes musculaires ²

Fréquence Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		rubrique 4.4)			
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulointerstitielle (NTI) (avec une possible progression vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Élévation de la température corporelle ; œdème périphérique		

¹ L'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie peuvent être associées à l'apparition d'une hypomagnésémie (voir rubrique 4.4)

² Spasme musculaire suite à des troubles électrolytiques

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 :

Agence Fédérale des médicaments et produits de santé - Division vigilance,

Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage chez l'homme ne sont pas connus.

L'exposition systémique résultant de l'administration intraveineuse d'une dose allant jusqu'à 240 mg en 2 minutes s'est avérée bien tolérée. Comme le pantoprazole se lie largement aux protéines, il n'est pas facilement dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC02

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole de substitution qui inhibe la sécrétion d'acide hydrochlorique dans l'estomac par son blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H^+ , K^+ ATPase, c.-à-d. la phase finale de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition de cette enzyme dépend de la dose administrée et elle affecte la sécrétion d'acide tant basale que stimulée. Les symptômes de la plupart des patients sont soulagés dans les 2 semaines. Comme pour tout inhibiteur de la pompe à protons et tout inhibiteur des récepteurs H_2 , un traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité dans l'estomac, ce qui provoque une augmentation de la gastrine proportionnellement à la réduction de l'acidité. L'augmentation de gastrine est réversible. Étant donné que le pantoprazole se lie à l'enzyme en aval des récepteurs de la cellule pariétale, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet du pantoprazole reste identique qu'il soit administré par voie orale ou intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

Les taux de gastrine à jeun augmentent sous l'action du pantoprazole. Lors d'une utilisation à court terme, ces taux ne dépassent généralement pas les limites supérieures de la normale. En cas d'utilisation à long terme, les taux de gastrine sont, dans la plupart des cas, deux fois plus élevés. Une élévation excessive n'a toutefois été observée que dans des cas isolés. Par conséquent, on observe, dans une minorité de cas, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines spécifiques de l'estomac (ECL) au cours d'un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, dans les études réalisées jusqu'à aujourd'hui, on n'a pas observé chez l'homme de formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques mentionnés dans les expérimentations animales (voir rubrique 5.3).

Étant donné les résultats obtenus dans les études sur animaux, on ne peut exclure totalement la possibilité d'une influence du traitement à long terme par pantoprazole, d'une durée de plus d'un an, sur les paramètres endocriniens de la thyroïde.

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'inhibiteurs de la pompe à protons 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique maximale est atteint même après une dose orale unique de 20 mg. Des concentrations sériques maximales d'environ 1-1.5 $\mu\text{g/ml}$ sont atteintes en moyenne 2 h -2,5 h après administration et ces valeurs restent constantes après une administration répétée.

La pharmacocinétique ne varie pas après une administration unique ou répétée. Parmi les doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après l'administration tant orale qu'intraveineuse.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé est d'environ 77 %. L'ingestion concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, la concentration sérique maximale et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité de la phase latente sera augmentée par la prise de nourriture.

Distribution

Le taux de liaison du pantoprazole aux protéines sériques est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

Biotransformation

La substance est presque exclusivement métabolisée dans le foie. La principale voie métabolique consiste en une déméthylation par le CYP2C19 suivie d'une sulfoconjugaison et les autres voies métaboliques incluent une oxydation par le CYP3A4

Élimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 heure et la clairance est de l'ordre de 0,1 l/h/kg. On a relevé un petit nombre de sujets présentant une élimination retardée. Étant donné la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas à mettre en rapport avec la durée d'action sensiblement plus longue (inhibition de la sécrétion d'acide).

L'élimination rénale représente la voie d'excrétion principale (environ 80 %) des métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite sérique et urinaire est le desméthylpantoprazole sulfoconjugué. La demi-vie de ce principal métabolite (environ 1,5 heure) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs lents

Environ 3 % de la population européenne ne possèdent pas d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle, et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, il est probable que le métabolisme du pantoprazole consiste principalement en une catalyse par le CYP3A4. Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, la surface moyenne sous la courbe concentration plasmatique/temps était approximativement 6 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets possédant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient augmentées d'environ 60 %. Ces constatations n'entraînent aucune implication sur la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale

Aucune réduction posologique n'est recommandée lorsque le pantoprazole est administré à des patients présentant une insuffisance rénale (y compris les patients dialysés). Comme chez les sujets sains, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie un peu plus longue (2-3 h), l'excrétion est toujours rapide et il n'y a donc pas d'accumulation.

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique (classes A et B selon *Child*), la demi-vie a augmenté jusqu'à 3 à 6 h et les valeurs de l'ASC ont augmenté d'un facteur 3 à 5, mais la concentration sérique maximale n'a que légèrement augmenté d'un facteur 1,3 par rapport aux sujets en bonne santé.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez les sujets volontaires âgés n'a aucune incidence clinique comparé aux sujets jeunes .

Population pédiatrique

Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV d'une dose unique de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, on n'a observé aucune corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution correspondaient aux données relevées chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais conventionnelles pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations répétées et de génotoxicité.

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du

rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par des benzimidazoles substitués a fait l'objet d'une étude approfondie et a permis de conclure qu'il s'agissait d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur deux ans chez le rongeur, on a observé une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation des modifications néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet sur la glande thyroïde n'est attendu.

Dans une étude de reproduction péripostnatale visant à évaluer le développement osseux chez le rat, des signes de toxicité ont été observés sur la progéniture (mortalité, poids corporel moyen réduit, gain pondéral moyen réduit et diminution de la croissance osseuse) à des expositions (C_{max}) environ deux fois supérieures à l'exposition clinique humaine. A la fin de la phase de récupération, les paramètres osseux étaient similaires entre les groupes et les poids corporels avaient également tendance à être réversibles après une période de récupération sans médicament. L'augmentation de la mortalité n'a été rapportée que chez les rats qui n'étaient pas encore sevrés (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui correspond aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de ce résultat dans la population pédiatrique n'est pas claire. Une étude péripostnatale antérieure menée chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a identifié aucun effet indésirable à 3 mg/kg, comparativement à une faible dose de 5 mg/kg utilisée dans cette étude. Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudiée chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. Par conséquent, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est augmentée juste avant la naissance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Carbonate de sodium
Mannitol
Crospovidone (type B)
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de calcium

Enrobage:

Hypromellose
Oxyde de fer jaune (E172)
Dispersion d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) 30%
Laurylsulfate de sodium
Polysorbate 80
Citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en polyamide / aluminium / PVC-aluminium avec suremballage cartonné.

Présentations:

Plaquette : 14, 28, 56, 98 et 100 comprimés gastro-résistants.

Plaquette perforée à dose unitaire : 100 x 1 comprimés gastro-résistants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE534320

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

Date de première autorisation : 21/09/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2023

Date d'approbation du texte : 01/2024