

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazole Teva 40 mg comprimés gastrorésistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastrorésistant contient 40 mg de pantoprazole (sous forme de sodique sesquihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant.

Comprimé pelliculé lisse, jaune, ovale et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pantoprazole Teva 40 mg comprimés gastrorésistants est indiqué dans le traitement chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus pour

- Œsophagite de reflux

Pantoprazole Teva 40 mg comprimés gastrorésistants est indiqué chez l'adulte pour :

- Éradication d'*Helicobacter pylori* (*H.pylori*), en association avec une antibiothérapie adéquate, chez les patients ayant des ulcères associés à *H.pylori*
- Ulcère gastrique et duodénal
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres affections pathologiques hypersécrétoires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Œsophagite de reflux

Un comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg par jour. Dans certains cas, on peut doubler la dose (augmenter à 2 comprimés de Pantoprazole Teva 40 mg par jour), surtout en cas d'absence de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est généralement nécessaire pour traiter l'œsophagite de reflux. Si cette durée ne suffit pas, la guérison sera généralement obtenue au cours d'un traitement supplémentaire de 4 semaines.

Adultes :

Éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association avec deux antibiotiques adéquats

Chez les patients *H.pylori* positifs ayant des ulcères gastriques et duodénaux, l'éradication du germe doit être obtenue par une thérapie combinée. Tenir compte des directives nationales officielles (p. ex.

recommandations nationales) concernant la résistance bactérienne ainsi que l'utilisation appropriée et la prescription des agents antibactériens. En fonction du modèle de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication d'*H.pylori* :

- a) un comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg deux fois par jour
+ 1 000 mg d'amoxicilline deux fois par jour
+ 500 mg de clarithromycine deux fois par jour
- b) un comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg deux fois par jour
+ 400 à 500 mg de métronidazole (ou 500 mg de tinidazole) deux fois par jour
+ 250 à 500 mg de clarithromycine deux fois par jour
- c) un comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg deux fois par jour
+ 1 000 mg d'amoxicilline deux fois par jour
+ 400 à 500 mg de métronidazole (ou 500 mg de tinidazole) deux fois par jour

En cas de thérapie combinée pour l'éradication de l'infection à *H.pylori*, le second comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg doit se prendre 1 heure avant le repas du soir. La thérapie combinée dure généralement 7 jours et peut être prolongée à 7 jours supplémentaires, soit une durée totale de maximum deux semaines. Si un traitement supplémentaire par pantoprazole s'avère indiqué pour assurer la guérison des ulcères, tenir compte des recommandations de posologie pour les ulcères duodénaux et gastriques.

Si la thérapie combinée ne constitue pas une option, p. ex. si le patient est négatif pour *H.pylori*, les directives de posologie suivantes sont d'application pour une monothérapie de Pantoprazole Teva 40 mg:

Traitement des ulcères gastriques

Un comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg par jour. Dans certains cas, on peut doubler la dose (augmenter à 2 comprimés de Pantoprazole Teva 40 mg par jour), surtout en cas d'absence de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est généralement nécessaire pour traiter les ulcères gastriques. Si cette durée ne suffit pas, la guérison sera généralement obtenue au cours d'un traitement supplémentaire de 4 semaines.

Traitement des ulcères duodénaux

Un comprimé de Pantoprazole Teva 40 mg par jour. Dans certains cas, on peut doubler la dose (augmenter à 2 comprimés de Pantoprazole Teva 40 mg par jour), surtout en cas d'absence de réponse à un autre traitement. Un ulcère duodéal guérit généralement en 2 semaines. Si une durée de traitement de 2 semaines ne suffit pas, la guérison sera obtenue dans presque tous les cas au cours d'un traitement supplémentaire de 2 semaines.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres affections pathologiques hypersécrétoires

Pour la prise en charge à long terme du Syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres affections pathologiques hypersécrétoires, les patients doivent débuter leur traitement avec une dose quotidienne de 80 mg (2 comprimés de Pantoprazole Teva 40 mg). Ensuite, on peut effectuer une titration de la dose, en l'augmentant ou en la diminuant, en fonction des besoins, en se basant sur des mesures de la sécrétion gastrique acide. En cas de doses supérieures à 80 mg par jour, diviser la dose et l'administrer en deux prises. Une augmentation temporaire de la posologie à plus de 160 mg de pantoprazole est possible mais ne doit pas s'appliquer pendant une durée plus longue que le temps nécessaire pour obtenir un contrôle adéquat de l'acidité gastrique.

En cas de syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres affections pathologiques hypersécrétoires, la durée du traitement n'est pas limitée et doit être adaptée en fonction des besoins cliniques.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole) chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Ne pas utiliser le Pantoprazole Teva 40 mg dans un traitement combiné d'éradication d'*H.pylori* chez les patients ayant une dysfonction hépatique modérée à sévère, car on ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'efficacité et la sécurité du Pantoprazole Teva 40 mg en cas de traitement combiné chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose. Ne pas utiliser Pantoprazole Teva 40 mg dans un traitement combiné d'éradication d'*H. pylori* chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, car on ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'efficacité et la sécurité de Pantoprazole Teva 40 mg en cas de traitement combiné chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

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

Population pédiatrique

L'utilisation de Pantoprazole Teva 40 mg est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans car les données de sécurité et d'efficacité sont limitées dans ce groupe d'âge. (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés et doivent être avalés en entier avec un peu d'eau une heure avant un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, 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 ayant une insuffisance hépatique sévère, surveiller régulièrement les taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par pantoprazole, particulièrement en cas d'utilisation à long terme. En cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques, interrompre le traitement (voir rubrique 4.2).

Traitement combiné

En cas de traitement combiné, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments respectifs.

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 d'alarme (p. ex. perte de poids significative non intentionnelle, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, exclure une malignité.

Envisager une investigation complémentaire si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat.

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).

Effet sur l'absorption de vitamine B12

Chez les patients atteints du Syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres affections pathologiques hypersécrétoires nécessitant un traitement à long terme, le pantoprazole, en tant que médicament antiacide, peut réduire l'absorption de vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou l'achlorhydrie. En tenir compte chez les patients ayant des réserves corporelles réduites ou présentant des facteurs de risque de réduction de l'absorption de vitamine B12 en cas de thérapie à long terme ou si l'on observe des symptômes cliniques correspondants.

Traitement à long terme

En cas de traitement à long terme, particulièrement en cas de traitement de plus d'1 an, garder les patients sous surveillance régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales

Le traitement par pantoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries comme *Salmonella* et *Campylobacter* ou *C. difficile*.

Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations sévères d'hypomagnésémie telles qu'une fatigue, une tétanie, un délire, des convulsions, des étourdissements et des arythmies ventriculaires peuvent survenir. Elles peuvent néanmoins débiter d'une manière insidieuse et passer 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'hypomagnésémie associée(s) à une l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie).

Chez les patients devant subir un traitement prolongé ou prenant des IPP en association avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles d'induire une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager une détermination des taux de magnésium avant le début du traitement par IPP, puis périodiquement pendant le traitement.

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, surtout en cas d'utilisation de doses élevées et de traitement prolongé (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fractures de la hanche, du poignet et de la colonne, 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 de 10 à 40 % le risque global de fractures. Une part de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.

Réactions indésirables cutanées sévères ('severe cutaneous adverse reactions', SCARs)

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) - dont l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) - susceptibles de menacer le pronostic vital ou d'être fatals, ont été rapportés en association avec le pantoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8). Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour détecter des éventuelles réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évoquant ces réactions apparaissent, le pantoprazole devra être arrêté immédiatement et un traitement alternatif devra être envisagé.

Lupus érythémateux cutané subaiguë

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas peu fréquents de lupus érythémateux cutané subaiguë. Si des lésions se manifestent, particulièrement aux endroits exposés au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgie, le patient devrait chercher de l'aide médicale dès que possible et les professionnels de la santé devraient envisager d'arrêter le Pantoprazole Teva. La survenue de lupus érythémateux cutané subaiguë après un traitement antérieur d'un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de lupus érythémateux cutané subaiguë 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 Teva 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.

Excipient(s)

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

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 de médicaments pour lesquels le pH gastrique est un facteur déterminant important de la biodisponibilité orale, par exemple les antifongiques azolés, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments comme l'erlotinib.

Des 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'International Normalised Ratio (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

Lorsque le méthotrexate est administré à fortes doses (p. ex. 300 mg) en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à fortes doses, comme pour le traitement d'un cancer ou du psoriasis, un arrêt temporaire de pantoprazole peut être envisagé.

Autres études d'interactions

Le pantoprazole est entièrement métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique consiste en une déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques incluent une oxydation par le CYP3A4.

Des études d'interactions réalisées avec des médicaments empruntant ces mêmes voies métaboliques, tels que la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral à base de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, n'ont révélé aucune interaction cliniquement significative.

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

Les résultats issus d'une série d'études d'interactions démontrent que le pantoprazole n'a aucun effet sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (telles que la caféine et la théophylline), le CYP2C9 (telles que le piroxicam, le diclofénac et le naproxène), le CYP2D6 (telles que le métoprolol) et le CYP2E1 (telles que l'éthanol), ou qu'il n'interfère pas avec l'absorption de digoxine, liée à la glycoprotéine-p.

On n'a observé aucune interaction en cas d'administration concomitante d'antiacides.

Des études d'interactions ont également évalué l'administration concomitante de pantoprazole avec les antibiotiques pertinents (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

Médicaments qui inhibent ou induisent CYP2C19

Les inhibiteurs du CYP2C19 comme la fluvoxamine peuvent 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, comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPPs qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

Interactions du médicament sur les tests en laboratoire

Des cas de résultats faux-positifs lors de certains tests de dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) dans l'urine ont été rapportés chez les patients recevant du pantoprazole. Une méthode alternative doit être envisagée pour confirmer les résultats positifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 issues de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

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 le

pantoprazole doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, et du bénéfice du traitement par le pantoprazole 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

Résumé du profil de sécurité

Environ 5 % des patients peuvent s'attendre à présenter des effets indésirables (EI).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables rapportés avec le pantoprazole, classés par fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Il n'est pas possible d'appliquer cette convention pour tous les effets indésirables rapportés au cours de l'expérience post-marketing. Ils sont donc mentionnés comme étant de « fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés avec le pantoprazole au cours des études cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe de systèmes d'organes					
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie Leucopénie Pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (incluant des réactions anaphylactiques et un choc		

			anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et augmentation des taux de lipides (triglycérides, cholestérol) ; Variations de poids		Hyponatrémie, Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4) ; Hypocalcémie ⁽¹⁾ ; Hypokaliémie ⁽¹⁾
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et toutes les aggravations)	Désorientation (et toutes les aggravations)	Hallucination ; Confusion (surtout chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux		Céphalées ; Étourdissements	Troubles du goût		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles de la vision/vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; Nausées/vomissements ; Distension abdominale et ballonnement ; Constipation ; Sécheresse buccale ; Douleur et inconfort abdominal			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases ; γ-GT)	Augmentation des taux de bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; 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 (NET) ; Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

					(DRESS) ; Erythème polymorphe ; Photosensibilité ; Lupus érythémateux cutané subaiguë (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne (voir rubrique 4.4)	Arthralgies ; Myalgies		Spasmes musculaires ⁽²⁾
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (avec possibilité d'évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

On ne connaît aucun symptôme de surdosage chez l'être humain.

Une exposition systémique allant jusqu'à 240 mg en administration intraveineuse sur 2 minutes ont été bien tolérées. Étant donné que le pantoprazole se lie largement aux protéines, il ne s'élimine pas facilement par dialyse.

En cas de surdosage s'accompagnant de signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation spécifique ne peut être émise à l'exception du traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons.
Code ATC : A02BC02

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est converti en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase, c.-à-d. au stade final de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et agit sur la sécrétion acide tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, l'état asymptotique s'obtient en 2 semaines. Comme avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H₂, le traitement par pantoprazole réduit l'acidité dans l'estomac et augmente donc les taux de gastrine proportionnellement à la réduction de l'acidité. L'augmentation des taux de gastrine est réversible. Étant donné que le pantoprazole se lie à l'enzyme située en aval des récepteurs cellulaires, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que l'on administre le produit par voie orale ou intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

Les valeurs de gastrine mesurées à jeun augmentent durant le traitement par pantoprazole. En cas d'utilisation à court terme, dans la plupart des cas, elles ne dépassent pas la limite supérieure de la normale. Pendant un traitement à long terme, les taux de gastrine doublent la plupart du temps. Une augmentation excessive ne survient néanmoins que dans des cas isolés. Par conséquent, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines spécifiques (ECL) de l'estomac s'observe dans une minorité de cas pendant un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, selon les études réalisées à ce jour, la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques constatée au cours des études animales (voir rubrique 5.3) n'a pas été observée chez l'être humain.

Sur base des résultats des études animales, il est impossible d'exclure totalement un effet d'un traitement à long terme, de plus d'un an, par pantoprazole 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 les concentrations plasmatiques maximales sont même atteintes après l'administration d'une seule dose orale de 40 mg. Des concentrations sériques maximales d'environ 2 à 3 µg/ml sont atteintes en moyenne 2,5 heures après l'administration.

La pharmacocinétique ne varie pas après une administration unique ou répétée. Dans l'intervalle des doses de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après une administration orale et intraveineuse.

La biodisponibilité résultant de la prise du comprimé était d'environ 77 %. La prise concomitante de nourriture n'a aucun effet sur l'ASC, les concentrations sériques maximales et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité du temps de latence augmente en cas de prise concomitante 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 d'environ 0,1 l/h/kg. Quelques sujets présentaient une élimination retardée. En raison de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, il n'existe aucune corrélation entre la demi-vie d'élimination et la durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la principale voie d'excrétion (environ 80 %) des métabolites du pantoprazole. Le reste s'élimine dans les selles. Tant au niveau du sérum que de l'urine, le métabolite principal est le déméthylpantoprazole, qui subit une sulfoconjugaison. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs lents

Environ 3% de la population Européenne présente un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés «métaboliseurs lents». Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les «métaboliseurs lents» comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle («métaboliseurs rapides»). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de pantoprazole.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de pantoprazole chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (y compris les patients dialysés). Comme c'est le cas chez les sujets sains, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole peuvent s'éliminer par dialyse. Même si le métabolite principal a une demi-vie modérément retardée (2 à 3 heures), l'excrétion reste rapide et il n'y a donc aucune accumulation.

Insuffisance hépatique

Même si la demi-vie augmentait jusqu'à 7 à 9 heures et si l'ASC était 5 à 7 fois plus élevée chez les patients ayant une cirrhose hépatique (classes A et B de *Child*), les concentrations sériques maximales n'étaient que 1,5 fois plus élevées par rapport aux sujets sains.

Sujets âgés

De même, la légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez les volontaires âgés par rapport aux sujets plus jeunes n'est pas cliniquement significative.

Population pédiatrique

Après l'administration de doses orales uniques de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, l'ASC et la C_{max} se situaient dans l'intervalle des valeurs correspondant à celles des adultes.

Après l'administration de doses i.v. uniques de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, aucune association significative n'a été constatée entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids des enfants. L'ASC et le volume de distribution correspondaient aux données observées chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude de carcinogénicité de deux ans réalisée chez le rat, on a observé des néoplasmes neuroendocriniens. De plus, des papillomes des cellules squameuses ont été observés dans l'estomac antérieur des rats. Le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été soigneusement étudié, permettant de conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive des taux sériques de gastrine survenant chez le rat pendant un traitement chronique à doses élevées.

Au cours des études de deux ans réalisées chez des rongeurs, on a observé un nombre plus élevé de tumeurs hépatiques chez le rat et chez la souris femelle, ce qui a été interprété comme étant dû aux taux métaboliques élevés de pantoprazole dans le foie.

Une légère augmentation de transformations néoplasiques de la thyroïde a été observée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole au niveau de la dégradation de la thyroxine dans le foie du rat. Étant donné que la dose thérapeutique chez l'être humain est faible, on ne s'attend à la survenue d'aucun effet délétère sur la glande thyroïde.

Dans une étude de reproduction périnatale et post-natale des rats conçue pour évaluer le développement osseux, des signes de toxicité au niveau de la progéniture (mortalité, poids corporel moyen inférieur, gain de poids corporel moyen inférieur et croissance osseuse réduite) ont été observés au niveau des expositions (C_{max}) environ 2 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 signalée que chez les rats avant sevrage (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui correspond, selon les estimations, aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de ce résultat pour la population pédiatrique n'est pas claire. Une précédente étude périnatale et post-natale chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a révélé aucun effet indésirable à 3 mg/kg par rapport à une faible dose de 5 mg/kg dans cette étude.

Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet tératogène.

Le passage placentaire a été étudié chez le rat et augmentait avec l'avancement de la gestation. Par conséquent, les concentrations de pantoprazole chez le fœtus augmentent peu avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Phosphate disodique
Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Citrate de triéthyle
Glycolate d'amidon sodique

Enrobage :

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
Citrate de triéthyle
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette
3 ans.

Pilulier en PEHD :
Non ouvert : 3 ans.
Après première ouverture : 60 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en OPA-Alu-PVC/Alu – dans des emballages de 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 90, 98, 100 & 120 comprimés.
Pilulier en PEHD et capuchon en polypropylène avec fermeture de sécurité enfant contenant un agent dessicatif, emballages de 28, 50, 56 et 100 (50x2) 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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Plaquette : BE390284

Pilulier : BE390293

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

Date de première autorisation : 11/04/2011

Date de dernier renouvellement : 05/10/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2024