

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantogastrix 20 mg comprimés gastrorésistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastrorésistant contient 20 mg de pantoprazole (sous la forme pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé gastrorésistant contient 38,4 mg de maltitol et 0,35 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant

Comprimé jaune et ovale, d'environ 8,2 mm x 4,4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pantogastrix 20 mg est indiqué pour le traitement à court terme des symptômes de reflux (p. ex. brûlures d'estomac, régurgitations acides) chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 20 mg de pantoprazole (un comprimé) par jour.

Il pourrait s'avérer nécessaire de prendre les comprimés pendant 2 à 3 jours consécutifs pour obtenir l'amélioration des symptômes. Une fois les symptômes complètement soulagés, le traitement doit être arrêté.

Il ne faut pas dépasser 4 semaines de traitement sans consulter un médecin.

Il faut prévenir le patient qu'il doit consulter un médecin si ses symptômes ne sont pas soulagés en 2 semaines de traitement continu.

Populations spéciales

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés ni chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

L'utilisation de *Pantogastrix 20 mg* n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans du fait du nombre insuffisant de données sur la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Pantogastrix 20 mg comprimés gastrorésistants ne doit être ni mâché ni écrasé, mais doit être avalé tel quel, avec un liquide et avant un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, benzimidazoles substitués, au soja, aux arachides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Coadministration de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, est déconseillée en raison de la réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent avoir pour consigne de consulter un médecin si :

- ils présentent une perte de poids non intentionnelle, une anémie, des saignements gastro-intestinaux, une dysphagie, des vomissements persistants ou tachés de sang, car le médicament peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection grave. Dans ces cas, il convient d'exclure un cancer.
- ils ont antérieurement souffert d'un ulcère gastrique ou subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale.
- ils sont sous traitement symptomatique continu pour des symptômes d'indigestion ou des brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus.
- ils présentent un ictère, une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique.
- ils souffrent d'une autre maladie grave affectant leur bien-être général.
- ils sont âgés de plus de 55 ans et que leurs symptômes sont nouveaux ou ont récemment changé.

Les patients présentant depuis longtemps des symptômes récidivants d'indigestion ou des brûlures d'estomac doivent consulter leur médecin à intervalles réguliers. Ceux de plus de 55 ans doivent tout particulièrement informer leur pharmacien ou médecin, s'ils prennent quotidiennement un remède en vente libre contre les indigestions ou les brûlures d'estomac.

Les patients ne doivent pas prendre simultanément un autre inhibiteur de la pompe à protons ou un antagoniste H₂.

Les patients doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament s'ils doivent passer une endoscopie ou un test respiratoire à l'urée.

Il faut avertir les patients que les comprimés n'ont pas pour but de procurer un soulagement immédiat. Il se peut que les patients commencent à ressentir un soulagement symptomatique après environ un jour de traitement par pantoprazole, mais il faut parfois prendre le médicament pendant 7 jours pour obtenir une maîtrise complète des brûlures d'estomac. Les patients ne doivent pas considérer le pantoprazole comme un médicament préventif.

Infections gastro intestinales bactériennes

Tous les moyens de réduction de l'acidité gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, augmentent la population gastrique des bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Les traitements par des médicaments réduisant l'acidité entraînent une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, à *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Clostridium difficile*, par exemple.

Réactions indésirables cutanées sévères (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).

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 subaigu

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas peu fréquents de lupus érythémateux cutané subaigu. 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 Pantogastrix. La survenue de lupus érythémateux cutané subaigu après un traitement antérieur d'un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de lupus érythémateux cutané subaigu 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 Pantogastrix 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.

Les risques supplémentaires suivants sont considérés comme pertinents pour une utilisation à long terme :

Ce médicament est destiné à une utilisation de courte durée (jusqu'à 4 semaines) uniquement (faire référence à rubrique 4.2). Les patients doivent être avertis des risques supplémentaires liés à l'utilisation à long terme des médicaments et il convient de souligner la nécessité d'une prescription et d'une surveillance régulière.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Pantoprazole, comme tout médicament antiacide, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypochlorhydrie ou d'une achlorhydrie. Cet aspect doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves corporelles réduites ou présentant des facteurs de risque d'absorption réduite de la vitamine B12 dans le cadre d'un traitement à long terme, ou si les symptômes respectifs sont observés.

Fracture des os

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 fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les sujets 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 fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à la présence 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 avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez les patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas un an, avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme le pantoprazole. Des réactions graves de l'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et 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 IPPs à la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer une hypomagnésémie (par exemple, les diurétiques), des professionnels de soin doivent envisager de vérifier les niveaux de magnésium, avant l'initiation du traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Excipients

Maltitol

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Pantogastrix 20 mg peut réduire l'absorption des substances actives dont la biodisponibilité dépend du pH gastrique (p. ex. kétoconazole).

Inhibiteurs de la protéase du VIH

La coadministration de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, est déconseillée en raison de la réduction substantielle de la biodisponibilité (voir rubrique 4.3).

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée au cours de l'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine dans des études de pharmacocinétique clinique, quelques cas isolés de variations du rapport normalisé international (RNI) ont été signalés lors de traitements concomitants depuis la mise sur le marché. Il est donc recommandé de surveiller le temps de prothrombine ou le RNI lors de l'instauration, de l'arrêt ou de l'utilisation irrégulière de pantoprazole chez des patients traités par un anticoagulant de type coumarinique (p. ex. phenprocoumone ou warfarine).

Méthotrexate

Chez certains patients, l'administration concomitante de doses élevées de méthotrexate (p.ex. 300mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons, a causé une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. Par conséquent, dans les situations où des doses élevées de méthotrexate sont requises, p.ex. en cas de cancer ou de psoriasis, un arrêt temporaire de l'administration de pantoprazole devrait être évalué.

Autres études d'interactions cinétiques

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie, par le système des isoenzymes du cytochrome P450. Les études d'interactions avec la carbamazépine, la caféine, le diazépam, le diclofénac, la digoxine, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, le naproxen, la nifédipine, la phénytoïne, le piroxicam, la théophylline et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol n'ont pas révélé d'interaction cliniquement significative. Cependant, une interaction du pantoprazole avec d'autres substances métabolisées par le même système d'isoenzyme ne peut être exclue.

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

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 de confirmation 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 300-1000 résultats de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né avec le pantoprazole. Des 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

Les études effectuées chez l'animal ont révélé une excrétion du pantoprazole 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. Par conséquent, une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement par pantoprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par pantoprazole pour la femme.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

On peut s'attendre à ce qu'environ 5 % des patients présentent des réactions médicamenteuses indésirables (RMI).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés sous pantoprazole.

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés par ordre de 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).

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

Tableau 1 Effets indésirables du pantoprazole lors des études cliniques et depuis sa commercialisation

Fréquence / Classe système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			agranulocytose	Thrombopénie ; leucopénie ; pancytopenie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémies et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol) ; variations du poids		Hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie ⁽¹⁾ , hypokaliémie ⁽¹⁾ .
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et toute aggravation)	Désorientation (et toute aggravation)	Hallucination, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux		Céphalée ; étourdissement	Troubles du goût		paresthésie
Affections oculaires			Troubles visuels / vue brouillée		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; nausées/vomissements ; distension abdominale et ballonnement ; constipation ; bouche sèche, douleur et gêne abdominale			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; ictère ; insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée / exanthème / éruption ;	Urticaire ; angio-œdème ;		Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell (NET) ; Syndrome

Fréquence Classe système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		prurit			d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ; Érythème polymorphe ; Photosensibilité ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Fracture du poignet, de la hanche ou de la colonne	Arthralgie ; myalgie		Spasmes musculaires ⁽²⁾
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulointerstitielle (NTI) (pouvant progresser à l'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⁾ Spasmes musculaires suite à un déséquilibre d'électrolytes.

La lécithine de soja peut très rarement provoquer des réactions allergiques.

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 - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Des administrations intraveineuses allant jusqu'à 240 mg en 2 minutes ont été bien tolérées. Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas facilement dialysable.

En cas de surdosage caractérisé par des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être proposée, si ce n'est un 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 d'acide chlorhydrique dans l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est converti en sa forme active, un sulfénamide cyclique, dans l'environnement acide des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H⁺, K⁺-ATPase et donc le stade final de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac.

Cette inhibition dépend de la dose et affecte la sécrétion d'acide, tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des brûlures d'estomac et des symptômes liés au reflux d'acide s'obtient en une semaine. Le pantoprazole diminue l'acidité de l'estomac et par conséquent augmente la gastrine proportionnellement à la réduction de l'acidité. Cette élévation de la gastrine est réversible. Comme le pantoprazole se lie à l'enzyme distale du récepteur cellulaire, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est identique, que la substance active soit administrée par voie orale ou intraveineuse.

Les taux de gastrine à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, ils ne dépassent cependant pas la limite supérieure de la normale en cas d'utilisation à court terme. En revanche, ils doublent généralement lors des traitements à long terme. Une élévation excessive ne survient toutefois que dans des cas isolés. Il en résulte une augmentation légère à modérée du nombre de certaines cellules endocrines (ECL) de l'estomac lors d'une minorité des traitements à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Toutefois, dans les études menées jusqu'ici, la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, découverte dans les expériences chez les animaux (voir rubrique 5.3), n'a pas été observée chez l'homme.

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.

Efficacité clinique et la sécurité

Dans une analyse rétrospective de 17 études portant sur 5 960 patients traités en monothérapie par 20 mg de pantoprazole pour un reflux gastro-œsophagien (RGO), les symptômes associés au reflux d'acide, p. ex. brûlures d'estomac et régurgitations acides, ont été évalués selon une méthodologie normalisée. Les études sélectionnées devaient avoir enregistré les symptômes du reflux d'acide au moins une fois à l'issue des deux premières semaines. Le diagnostic du RGO se fondait dans ces études sur une évaluation endoscopique, à l'exception d'une étude dans laquelle l'inclusion des patients se basait sur la seule symptomatologie.

Dans ces études, le pourcentage de patients bénéficiant d'un soulagement complet de leurs brûlures d'estomac après 7 jours oscillait entre 54,0 et 80,6 % dans le groupe pantoprazole. Après 14 et 28 jours, un soulagement complet des brûlures d'estomac était signalé par 62,9 à 88,6 % et 68,1 % à 92,3% des patients, respectivement.

En ce qui concerne le soulagement complet des régurgitations acides, les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour les brûlures d'estomac. Après 7 jours, le pourcentage de patients connaissant un soulagement complet de leurs régurgitations acides était de 61,5 à 84,4%, contre 67,7 à 90,4 % après 14 jours et 75,2 à 94,5 % après 28 jours.

Le pantoprazole s'est constamment montré supérieur au placebo et aux antagonistes des récepteurs H₂ et non inférieur aux autres IPP. Les taux de soulagement des symptômes liés au reflux d'acide se sont révélés largement indépendants du stade de ROG initial.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique ne varie pas en fonction du mode, unique ou répété, de l'administration. Dans l'éventail des doses comprises entre 10 et 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire, que l'administration soit orale ou intraveineuse.

Absorption

Le pantoprazole est complètement et rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue du comprimé s'est révélée proche de 77 %. En moyenne, 2,0 à 2,5 h environ après l'administration (t_{max}) d'une dose orale unique de 20 mg, on obtient des concentrations sériques maximales (C_{max}) avoisinant 1 à 1,5 µg/ml, et ces valeurs restent constantes en cas d'administration multiple. La prise concomitante de nourriture n'influe pas sur la biodisponibilité (ASC ou C_{max}), mais augmentait la variabilité du décalage chronologique (t_{lag}).

Distribution

Le volume de distribution avoisine 0,15 l/kg et la liaison aux protéines sériques est d'environ 98 %.

Biotransformation

Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé dans le foie.

Élimination

La clairance avoisine 0,1 l/h/kg, et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 1 h. Quelques sujets ont présenté un retard d'élimination. Du fait du caractère spécifique de la liaison du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action (inhibition de la sécrétion d'acide) beaucoup plus longue.

L'élimination rénale représente la voie d'excrétion principale (environ 80%) des métabolites du pantoprazole ; le reste est excrété dans les fèces. Le principal métabolite présent à la fois dans le sérum et l'urine est le diméthylpantoprazole, qui est sulfoconjugué. La demi-vie de ce métabolite principal (1,5 heures environ) n'est pas significativement plus longue que celle du pantoprazole.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucune réduction de dose n'est recommandée en cas d'administration de pantoprazole à des patients atteints d'insuffisance rénale (y compris les patients sous dialyse, technique qui n'extrait que des quantités négligeables de pantoprazole). Comme chez les sujets en bonne santé, la demi-vie du pantoprazole est courte. Bien que le principal métabolite ait une plus longue demi-vie (2 à 3 heures), son excrétion reste rapide et on ne note donc aucune accumulation.

Insuffisance hépatique

Après l'administration de pantoprazole à des patients atteints d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh), les valeurs de demi-vie passaient entre 3 et 7 h et celles de l'ASC augmentaient d'un facteur 3 à 6, tandis que la C_{max} ne croissait que légèrement, d'un facteur de 1,3 par comparaison avec les sujets en bonne santé.

Personnes âgées

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez les volontaires âgés par comparaison avec les sujets jeunes était sans intérêt clinique.

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.

Une étude du pouvoir cancérigène menée pendant deux ans sur des rats a découvert des néoplasmes neuroendocriniens. Des papillomes à cellules squameuses ont en outre été découverts dans l'estomac antérieur des rats dans une étude. L'étude approfondie du mécanisme responsable de la formation de carcinoides gastriques par les benzimidazoles substitués permet de conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive des taux sériques de gastrine qui survient chez le rat en cas de traitement chronique à haute dose.

Les études menées pendant 2 ans sur des rongeurs ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques chez le rat (dans une seule étude portant sur des rats) et chez la souris femelle ; ce phénomène a été attribué à l'intense métabolisme hépatique du pantoprazole.

Une légère multiplication des transformations malignes de la thyroïde était constatée dans le groupe des rats soumis à la dose la plus élevée (200 mg/kg) dans une étude de 2 ans. La survenue de ces néoplasmes est associée à une modification du catabolisme hépatique de la thyroxine chez le rat sous l'effet du pantoprazole. Comme la dose thérapeutique chez l'homme est faible, il ne faut pas s'attendre à observer des effets indésirables sur la glande thyroïde.

Dans une étude de reproduction péri-postnatale 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 péri-postnatale 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 investigations n'ont révélé aucun indice d'altération de la fécondité ni aucun effet tératogène.

La pénétration du placenta a été étudiée chez le rat et s'est avérée augmenter à mesure de l'avancement de la gestation. Il en résulte que la concentration du pantoprazole dans le fœtus augmente peu avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Maltitol (E965)

Crospovidone de type B

Carmellose sodique

Carbonate de sodium (E500)

Stéarate de calcium

Pelliculage du comprimé

Alcool de polyvinyle

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Lécithine de soja (E322)

Oxyde de fer jaune (E172)

Carbonate de sodium (E500)

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)

Polysorbate 80

Laurylsulfate de sodium

Citrate de triéthyle (E1505)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 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

Plaquettes en alu/alu contenant 7 ou 14 comprimés gastrorésistants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

BE384081

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

Date de première autorisation : 31/01/2011.
Date de dernier renouvellement : 23/09/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : XX/2023.
Date d'approbation du texte : 12/2023