

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazol Krka 40 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipients à effet notoire:

- sorbitol: 36 mg/comprimé
- sodium: Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium »

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé ovale légèrement biconvexe, brun jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pantoprazol Krka est indiqué dans le traitement chez adultes et adolescents de plus de 12 ans pour :

- Œsophagite de reflux

Pantoprazol Krka est indiqué chez adultes pour :

- Eradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association avec un traitement antibiotique approprié chez les patients présentant un ulcère associé à *H. pylori*
- Ulcère gastrique ou duodéal
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Oesophagite par reflux

Un comprimé de Pantoprazol Krka par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (soit 2 comprimés de Pantoprazol Krka par jour), en particulier en l'absence de réponse à un autre traitement. Une durée de 4 semaines est généralement nécessaire dans le traitement de l'oesophagite par reflux. Si cette durée n'est pas suffisante, la cicatrisation sera généralement obtenue en poursuivant le traitement pendant 4 semaines supplémentaires.

Adultes

Eradication de *H. pylori* en association avec deux antibiotiques appropriés

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 2 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Chez les patients positifs à *H. pylori* présentant des ulcères gastro duodénaux, l'éradication du germe doit être obtenue par un traitement en association. Il convient de tenir compte des recommandations officielles locales (recommandations nationales par exemple) relatives aux résistances bactériennes et à l'utilisation et à la prescription appropriées des agents antibactériens. En fonction du profil de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication de *H. pylori*:

- a) un comprimé de Pantoprazol Krka 40 mg deux fois par jour.
+ amoxicilline 1 000 mg deux fois par jour
+ clarithromycine 500 mg deux fois par jour.
- b) un comprimé de Pantoprazol Krka 40 mg deux fois par jour.
+ métronidazole 400 à 500 mg (ou tinidazole 500 mg) deux fois par jour
+ clarithromycine 250 à 500 mg deux fois par jour.
- c) un comprimé de Pantoprazol Krka 40 mg deux fois par jour
+ amoxicilline 1 000 mg deux fois par jour
+ métronidazole 400 à 500 mg (ou tinidazole 500 mg) deux fois par jour

En cas de traitement associé pour l'éradication de l'infection à *H. pylori*, le second comprimé de Pantoprazol Krka doit être pris une heure avant le repas. En général, le traitement en association est administré pendant 7 jours et il peut être prolongé de 7 jours, pour une durée totale de 2 semaines au maximum.

Si la poursuite du traitement par le pantoprazole est indiquée pour garantir la cicatrisation des ulcères, il convient d'envisager la posologie recommandée dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

Si le traitement en association n'est pas une option, par exemple en cas de recherche négative de *H. pylori*, les recommandations posologiques ci-dessous s'appliquent pour l'administration de Pantoprazol Krka en monothérapie:

Traitement des ulcères gastriques

Un comprimé de Pantoprazol Krka 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (soit 2 comprimés de Pantoprazol Krka 40 mg par jour), en particulier en l'absence de réponse à un autre traitement.

Une durée de 4 semaines est généralement nécessaire dans le traitement des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la cicatrisation sera généralement obtenue en poursuivant le traitement pendant 4 semaines supplémentaires.

Traitement des ulcères duodénaux

Un comprimé de Pantoprazol Krka 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (soit 2 comprimés de Pantoprazol Krka 40 mg par jour), en particulier en l'absence de réponse à un autre traitement. Un ulcère duodéal cicatrise généralement en deux semaines. Si une durée de traitement de 2 semaines n'est pas suffisante, la cicatrisation sera obtenue dans presque tous les cas en poursuivant le traitement pendant 2 semaines supplémentaires.

Syndrome de Zollinger Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques

Dans le traitement au long cours du syndrome de Zollinger Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la dose initiale doit être de 80 mg par jour (2 comprimés de Pantoprazol Krka 40 mg). La dose peut ensuite être augmentée ou diminuée comme nécessaire en se basant sur les dosages de la sécrétion d'acide gastrique. En cas de posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose doit être fractionnée en deux prises par jour. Une augmentation temporaire de la dose au dessus de 160 mg de pantoprazole est possible mais sa durée ne doit pas excéder la durée nécessaire

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 3 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

pour contrôler de façon adéquate la sécrétion acide.

La durée de traitement dans le syndrome de Zollinger Ellison et les autres situations hypersécrétoires pathologiques n'est pas limitée et doit être adaptée en fonction des besoins cliniques.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients avec insuffisance hépatique

La dose quotidienne de pantoprazole ne doit pas excéder 20 mg (1 comprimé de pantoprazole 20 mg) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Pantoprazol Krka ne doit pas être administré en traitement associé pour l'éradication de H. pylori chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère car il n'existe pas actuellement de données sur l'efficacité et la sécurité de Pantoprazol Krka dans le traitement en association chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Patients avec insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Pantoprazol Krka ne doit pas être administré en traitement associé pour l'éradication de H. pylori chez les patients atteints d'insuffisance rénale car il n'existe pas actuellement de données sur l'efficacité et la sécurité de Pantoprazol Krka dans le traitement en association chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Enfants de moins de 12 ans

Pantoprazol Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 12 ans en raison des données limitées de sécurité et d'efficacité dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Usage oral

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazolés substitués, au sorbitol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, notamment en cas de traitement au long cours. Le traitement doit être arrêté en cas d'élévation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.2).

Traitement combiné

Dans le cas des traitements combinés, les résumés des caractéristiques du produit de chaque médicament doit être respecté.

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 (par exemple perte de

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 4 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques nécessitant un traitement au long cours, le pantoprazole, comme tout anti-sécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

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 clinique régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales

Le traitement avec Pantoprazol Krka peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastrointestinales provoquées par des bactéries comme *Salmonella* et *Campylobacter* ou *C. difficile*.

Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez les patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) similaire au pantoprazole pendant au moins trois mois, et le plus souvent pendant un an. Des symptômes sérieux d'hypomagnésémie tels que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertige et arythmie ventriculaire peuvent se manifester, mais de manière insidieuse et risquent de passer inaperçus. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie (et l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à l'hypomagnésémie) s'est améliorée après remplacement du magnésium et arrêt de la prise de l'IPP.

Pour les patients dont le traitement est prévu sur le long terme ou qui prennent des IPP en association avec la digoxine ou d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'hypomagnésémie (p. ex. les diurétiques), les professionnels de la santé devraient considérer de faire mesurer les niveaux sanguins de magnésium avant d'entamer un traitement par IPP et périodiquement durant le traitement.

Fractures des os

Les inhibiteurs de la pompe à protons, surtout lorsqu'ils sont administrés à hautes doses et sur une longue période (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risques reconnus. Des études d'observation suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque général de fracture de 10 à 40%. Une part de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risques. Les patients présentant un risque d'ostéoporose devraient recevoir des soins en fonction des directives cliniques et recevoir un apport de vitamine D et de calcium.

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 ou Syndrome de Lyell (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) susceptibles de

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 5 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

menacer le pronostic vital ou d'entraîner le décès, 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 (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 Pantoprazol Krka. 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 examens de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocriniennes. Pour éviter cette interférence, le traitement par Pantoprazol Krka doit être interrompu au moins cinq 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 Krka contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient 36 mg de sorbitol par comprimé. L'effet additif des produits contenant du sorbitol (ou du fructose) administrés de manière concomitante et de l'apport alimentaire en sorbitol (ou du fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol des médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés concomitamment.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit 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 d'autres médicaments pour lesquels le pH gastrique est un facteur déterminant important de la biodisponibilité orale, par exemple les antifongiques azolés, tel que le ketoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments comme l'erlotinib.

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

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 6 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de méthotrexate à forte dose (par exemple 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans le contexte où une forte dose de méthotrexate est utilisée, par exemple dans le traitement d'un cancer ou du psoriasis, un arrêt temporaire de la prise de pantoprazole peut être envisagé.

Autres études d'interactions

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

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinyl oestradiol.

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 d'une série d'études d'interactions démontrent que le pantoprazole n'a pas d'effet sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (par exemple caféine, théophylline), le CYP2C9 (par exemple piroxicam, diclofénac, naproxène), le CYP2D6 (par exemple métoprolol), le CYP2E1 (par exemple éthanol) et n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine modulée par la glycoprotéine P.

Il n'a pas été observé d'interactions avec les antiacides co-administrés.

Des études d'interactions ont également été réalisées en administrant le pantoprazole de façon concomitante avec les antibiotiques respectifs (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Il n'a pas été mis en évidence d'interactions cliniquement pertinentes.

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.

Interférence du médicament avec les tests de laboratoire

Des cas de résultats faux-positifs lors de certains tests de dépistage urinaire de tétrahydrocannabinol (THC) 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 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 7 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 Pantoprazol Krka pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. L 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 nouveaunés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/d'éviter le traitement par Pantoprazol Krka doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, et du bénéfice du traitement par Pantoprazol Krka 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 indésirables médicamenteuses du type étourdissements et troubles de la vision peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Environ 5% des patients peuvent présenter des effets indésirables.

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés avec le pantoprazole, classés par ordre de fréquence:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Il n'est pas possible de calculer une fréquence pour tous les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché: ils sont donc mentionnés avec une fréquence « inconnue ».

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

Tableau des effets indésirables

Tableau 1: Effets indésirables rapportés avec le pantoprazole au cours des essais cliniques et après la commercialisation

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
		Agranulocytose	Thrombocytopénie, Leucopénie,	

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

			Pancytopenie	
Affections du système immunitaire				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
		Hypersensibilité (incluant réactions et choc anaphylactiques)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
		Hyperlipidémie et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol); changement de poids		Hyponatrémie Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), Hypocalcémie ¹ , Hypokaliémie ¹ .
Affections psychiatriques				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
	Troubles du sommeil	Dépression (et aggravation)	Désorientation (et aggravation)	Hallucinations: confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi qu'aggravation de ces symptômes lorsqu'ils étaient préexistants)
Affections du système nerveux				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
	Céphalées, étourdissements	Troubles du goût		Paresthésie
Affections oculaires				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
		Troubles de la vision, vision floue		
Affections gastro-intestinales				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhées; nausées, vomissements; distension abdominale et ballonnements; constipation; bouche sèche; douleurs abdominales et inconfort			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
	Élévation des enzymes	Élévation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire sévère;
PI_Text076504 1	- Updated:			Page 9 of 15

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	hépatiques (transaminases, γ - glutamyltransférase)			jaunisse; insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
	Rash/exanthème/éruption; prurit	Urticaire; angioedème		Syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), érythème polymorphe, photosensibilité, Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)	Arthralgie; myalgie		Spasmes musculaires ²
Affections du rein et des voies urinaires				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
				Néphrite tubulo- interstitielle (NTI) (avec progression éventuelle vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
		Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnue
	Asthénie, fatigue et malaise	Elévation de la température corporelle; œdème périphérique		

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

² Spasmes musculaires résultant de 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 le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 10 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Une exposition systémique atteignant 240 mg administrés par voie IV en 2 minutes a été bien tolérée.

Prise en charge

Comme le pantoprazole est fortement lié aux protéines, il n'est pas facilement dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucun traitement spécifique ne peut être recommandé à part un traitement symptomatique classique.

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 benzimidazolé substitué qui inhibe la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac par 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'est-à-dire qu'il intervient au dernier stade de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition dépend de la dose et affecte la sécrétion acide basale et stimulée. Chez la plupart des patients, les symptômes sont soulagés en 2 semaines. Comme avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H_2 , le traitement par le pantoprazole diminue l'acidité dans l'estomac et donc augmente la gastrine proportionnellement à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme après le niveau du récepteur cellulaire, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation exercée par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même que le produit soit administré par voie orale ou intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

Les valeurs de gastrine à jeun augmentent sous traitement par le pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors d'une utilisation à court terme, elles ne dépassent pas la limite supérieure de la normale. Lors d'un traitement à long terme, les niveaux de gastrine doublent dans la plupart des cas. Toutefois, l'augmentation n'est excessive que dans des cas isolés. Il en résulte qu'une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines spécifiques de l'estomac (ECL) est observée, dans une minorité de cas, pendant un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomateuse). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent, la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques observée chez l'animal (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.

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 11 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

L'influence d'un traitement à long terme par le pantoprazole de plus d'un an sur les paramètres endocriniens de la thyroïde ne peut pas être exclue au vu des résultats obtenus lors des études animales.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dès la première dose orale de 40 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne après 2,5 h et elles sont de l'ordre de 2-3 µg/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées.

La pharmacocinétique ne varie pas après doses uniques ou répétées. Pour des doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

La biodisponibilité absolue des comprimés est de 77 %. La prise concomitante de nourriture n'affecte pas l'ASC, ni sur la concentration sérique maximale, et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité du délai d'absorption est augmentée par les repas.

Distribution

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

Biotransformation

La substance est presque exclusivement métabolisée dans le foie. La voie métabolique principale est une déméthylation par CYP2C19 suivie d'une sulfoconjugaison, l'autre voie métabolique incluant une oxydation par CYP3A4.

Élimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 heure et la clairance est d'environ 0,11/h/kg. Quelques rares sujets ont présenté une élimination retardée. Comme la liaison du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales est spécifique, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la plus longue durée d'action (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la principale voie d'excrétion (environ 80 %) des métabolites du pantoprazole; le reste est excrété dans les fèces. Le principal métabolite dans le sérum comme dans l'urine est le desméthylpantoprazole, conjugué au sulfate. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune réduction de la dose n'est recommandée lorsque le pantoprazole est administré chez des patients présentant une insuffisance rénale (y compris chez les patients sous dialyse). Comme chez les sujets sains, la demi-vie du pantoprazole est courte. De très faibles quantités de pantoprazole seulement sont dialysées. Bien que la demi-vie du principal métabolite soit modérément prolongée (2 à 3 h), l'excrétion reste rapide et il ne se produit donc pas d'accumulation.

Insuffisance hépatique

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 12 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bien que chez les patients atteints de cirrhose du foie (classes A et B dans la classification de *Child*), la demi-vie atteigne entre 7 et 9 heures, et bien que les valeurs d'ASC aient augmenté d'un facteur de 5 à 7, la concentration sérique maximale n'a augmenté que légèrement, d'un facteur de 1,5, comparativement aux sujets sains.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} chez les volontaires âgés comparativement aux sujets plus jeunes n'est pas non plus cliniquement pertinente.

Métaboliseurs lents Environ 3 % de la population européenne présente un déficit en isoenzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés des métaboliseurs lents. Chez ces sujets, le métabolisme du pantoprazole est probablement catalysé essentiellement par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'ASC (aire sous la courbe concentration plasmatique temps) moyenne a été près de 6 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une isoenzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été augmentées d'environ 60 %. Ces observations n'ont pas d'implications sur la posologie du pantoprazole.

Population pédiatrique

Après administration de doses orales uniques de 20 ou de 40 mg de pantoprazole à des enfants de 5–16 ans, l'ASC et la C_{max} étaient comprises dans la plage des valeurs correspondantes pour l'adulte. Après administration de doses intraveineuses uniques de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants de 2–16 ans, on n'a observé aucune association significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution correspondaient aux données observées chez l'adulte.

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 des études de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, des néoplasies neuro-endocriniennes ont été détectées. De plus, des papillomes spinocellulaires ont été détectés dans le pré-estomac de rats. Le mécanisme qui mène à la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazolés substitués a été étudié avec soin, avec pour conclusion qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive des niveaux de gastrine sériques qui survient chez le rat en cas de traitement chronique à haute dose. Au cours des études de deux ans réalisées sur des rongeurs, un nombre accru de tumeurs hépatiques ont été détectées chez le rat et chez la souris femelle; cette observation a été interprétée comme étant due au métabolisme hépatique élevé du pantoprazole.

Une légère augmentation des modifications néoplasiques de la thyroïde a été observée dans le groupe des rats ayant reçu la dose la plus élevée (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine dans le foie du rat. Comme la dose thérapeutique chez l'homme est faible, aucun effet nuisible affectant les glandes thyroïdes n'est attendu.

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

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 13 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 études menées n'ont révélé ni incidence sur la fertilité ni effets tératogènes. La pénétration du placenta a été étudiée chez le rat; elle s'est révélée augmenter parallèlement à l'avancement de la gestation. Il en résulte que la concentration de pantoprazole augmente chez le fœtus peu avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Mannitol
 Crospovidone (type A, type B)
 Carbonate de sodium
 Sorbitol (E420)
 Stéarate de calcium

Pelliculage:

Hypromellose
 Povidone (K25)
 Dioxyde de titane (E171)
 Oxyde de fer jaune (E172)
 Propylène glycol
 Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle
 Laurylsulfate de sodium
 Polysorbate 80
 Macrogol 6000
 Talc

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

Flacon en PEHD:

La durée de conservation après première ouverture du flacon est de 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquette : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
 Flacon: conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

PI_Text076504 1	- Updated:	Page 14 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Pantoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Plaquette (film OPA/Aluminium/PVC et feuille aluminium) dans une boîte en carton.
Présentations de 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 100 x 1, 112 ou 140 comprimés gastro-résistants.

Flacons en PEHD contenant un gel de silice dessiccateur dans un bouchon à vis avec sécurité en PP.
Présentation de 250 comprimés gastro-résistants.

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 MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE336865 – Pantoprazol Krka 40 mg comprimés gastro-résistants (plaquette)
BE336874 – Pantoprazol Krka 40 mg comprimés gastro-résistants (flacon)

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

Date de la première autorisation: 21/12/2009
Date du dernier renouvellement: 22/02/2018

10. DATE DE MISE À JOUR/APPROBATION DU TEXTE

10/2024