

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazole EG 40 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient:

40 mg de pantoprazole (équivalant à 45,1 mg de pantoprazole sodium sesquihydrate)

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé gastro-résistant contient 76,85 mg de maltitol, 0,690 mg de lécithine (dérivée de l'huile de soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé jaune, ovale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement associé par deux antibiotiques appropriés pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et pour la prévention de la rechute des ulcères peptiques chez les patients atteints d'ulcères associés à *Helicobacter pylori*.
- Ulcères duodénaux
- Ulcères gastriques
- Formes modérées et sévères d'œsophagite par reflux
- Traitement à long terme du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres troubles s'accompagnant d'une hypersécrétion pathologique d'acide gastrique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Œsophagite de reflux

Un comprimé de Pantoprazole EG 40 mg par jour.

Dans certains cas, la dose peut être doublée (portée à 2 comprimés de pantoprazole par jour), en particulier si le patient n'a pas répondu à un autre traitement. Une durée de 4 semaines est généralement nécessaire pour le traitement de l'œsophagite de reflux. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison est généralement obtenue endéans 4 semaines supplémentaires de traitement.

Adultes

Eradication d'*H. pylori* en association avec deux antibiotiques adéquats

Chez les patients positifs pour *H. pylori* ayant des ulcères gastriques et duodénaux, l'éradication du germe

Résumé des caractéristiques du produit

doit être obtenue grâce à une thérapie combinée. Tenir compte des directives officielles locales (p. ex. recommandations nationales) relatives à la résistance bactérienne et à l'utilisation adéquate et à la prescription d'agents antibactériens. En fonction du profil de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication d'*H. pylori* :

- a) un comprimé de Pantoprazole EG 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 EG 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 EG 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

Au cours de la thérapie combinée pour l'éradication de l'infection à *H. pylori*, le second comprimé de pantoprazole doit se prendre 1 heure avant le repas du soir. La thérapie combinée doit généralement durer 7 jours et peut être prolongée pendant 7 jours supplémentaires jusqu'à une durée totale de maximum deux semaines. Si un traitement supplémentaire par pantoprazole est indiqué pour assurer la guérison des ulcères, tenir compte des recommandations de posologie relatives au traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

S'il est impossible d'opter pour la thérapie combinée, p. ex. si le patient présente des résultats négatifs pour *H. pylori*, les recommandations de posologie suivantes sont d'application pour une monothérapie de pantoprazole :

Traitement de l'ulcère gastrique

Un comprimé de Pantoprazole EG 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (portée à 2 comprimés de Pantoprazole EG 40 mg par jour), en particulier si le patient n'a pas répondu à un autre traitement. Une durée de 4 semaines est généralement nécessaire pour le traitement des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison est généralement obtenue endéans 4 semaines supplémentaires de traitement.

Traitement de l'ulcère duodéal

Un comprimé de Pantoprazole EG 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (portée à 2 comprimés de Pantoprazole EG 40 mg par jour), en particulier si le patient n'a pas répondu à un autre traitement. La guérison d'un ulcère duodéal survient généralement endéans les 2 semaines. Si une durée de traitement de 2 semaines n'est pas suffisante, la guérison sera généralement obtenue endéans 2 semaines supplémentaires de traitement dans presque tous les cas.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres états pathologiques d'hypersécrétion

Pour la prise en charge à long terme du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres états pathologiques d'hypersécrétion, les patients doivent débiter le traitement avec une dose quotidienne de 80 mg (2 comprimés de Pantoprazole EG 40 mg). La dose peut ensuite être augmentée ou réduite si nécessaire, en se basant sur des mesures de la sécrétion gastrique acide. En cas de posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et administré en deux prises par jour. Une augmentation temporaire de la dose à plus de 160 mg de pantoprazole est possible mais ne doit pas s'effectuer pendant plus longtemps que la durée nécessaire pour le contrôle adéquat de l'acidité gastrique.

Au cours du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres états pathologiques d'hypersécrétion, la durée du traitement n'est pas limitée et doit être adaptée en fonction des besoins cliniques.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole)

Résumé des caractéristiques du produit

chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Le pantoprazole ne doit pas être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné d'éradication de *H. pylori* chez les patients ayant une dysfonction hépatique modérée à sévère, car on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité du pantoprazole dans le cadre d'un traitement combiné chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le pantoprazole ne doit pas être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné d'éradication de *H. pylori* chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, car on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité du pantoprazole dans le cadre d'un 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 Pantoprazol n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans en raison des données de sécurité et d'efficacité limitées dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés ne doivent être ni mastiqués, ni écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau, 1 heure avant un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substituées ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Pantoprazole EG 40 mg contient de la lécithine de soja et ne doit pas être utilisé chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques devront être contrôlés régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, en particulier lors d'un traitement de longue durée. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, le traitement devra être interrompu (voir rubrique 4.2).

Association thérapeutique

En cas d'associations thérapeutiques, il est nécessaire de respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments impliqués.

Tumeur maligne gastrique

La réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les signes d'une tumeur maligne gastrique et en retarder ainsi le diagnostic. En présence de tout symptôme évocateur (p. ex. perte de poids involontaire significative, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, le diagnostic de tumeur maligne doit être exclu.

La réalisation d'examen complémentaires doit être envisagée si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole n'est pas recommandée avec les inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intra-gastrique acide tels que l'atazanavir, en raison d'une

réduction 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 d'un traitement au long cours ou si des symptômes cliniques respectifs 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 par pantoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries telles que Salmonella et Campylobacter ou C. difficile.

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 inaperçues. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir section 4.8). Chez la plupart des patients affectés, la mise en place d'un traitement de substitution par magnésium et l'arrêt de l'IPP ont permis une amélioration de l'hypomagnésémie (et de l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à une hypomagnésémie).

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

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier utilisés à fortes doses et dans le cadre d'un traitement au long cours (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de 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 d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins en accord avec les recommandations cliniques actuelles et doivent avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très peu fréquents de LECS. En cas d'apparition de lésions, en particulier au niveau de zones cutanées exposées au soleil et si ces lésions s'accompagnent d'arthralgies, le patient doit consulter rapidement un médecin et le professionnel de santé doit envisager l'arrêt du traitement par pantoprazole. La survenue d'un LECS après un traitement antérieur 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 des 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 EG 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.

Excipients

Résumé des caractéristiques du produit

Ce médicament contient du maltitol. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares à type d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

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 dépend du pH

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption de médicaments lorsque le pH gastrique est un paramètre déterminant important pour la biodisponibilité, p. ex. certains antifongiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole n'est pas recommandée avec les inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intra-gastrique acide tels que l'atazanavir, en raison d'une réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Si l'on estime que l'association d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est inévitable, il est recommandé d'appliquer une surveillance clinique étroite (p. ex. charge virale). Une dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'inhibiteur de la protéase du VIH.

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

L'administration concomitante de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a induit aucune modification de la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone ni de l'INR. Néanmoins, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été signalés chez des patients recevant un traitement concomitant par IPP et warfarine ou phenprocoumone. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut conduire à des saignements anormaux et même au décès. Les patients traités par pantoprazole et warfarine ou phenprocoumone peuvent nécessiter une surveillance en vue de détecter une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine.

Méthotrexate

Il a été rapporté que l'utilisation concomitante de doses élevées de méthotrexate (p. ex. 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons augmentait les concentrations de méthotrexate chez certains patients. Par conséquent, dans les situations où des doses élevées de méthotrexate sont utilisées, par exemple en cas de cancer et de psoriasis, un arrêt temporaire de pantoprazole doit éventuellement être pris en considération.

Autres études d'interactions

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

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études d'interaction portant sur des médicaments également métabolisés par ces voies métaboliques, tels que la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Il est impossible d'exclure l'existence d'une interaction entre le pantoprazole et d'autres médicaments ou composés métabolisés par l'intermédiaire du même système enzymatique.

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

Il n'y avait pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.

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

Médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C19:

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine pourraient augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients recevant un traitement à long terme par des doses élevées de pantoprazole, ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les inducteurs enzymatiques du CYP2C19 et du CYP3A4 tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire une réduction des concentrations plasmatiques des IPP métabolisés par l'intermédiaire de ces systèmes enzymatiques.

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 du pantoprazole.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Pantoprazole EG pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passe dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de pantoprazole dans le lait maternel mais une excrétion dans le lait maternel a été mentionnée. Un risque pour les nouveau-nés /nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Pantoprazole EG en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Au cours des études réalisées chez l'animal, aucun élément n'a indiqué une altération de la fertilité secondaire à l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

Pantoprazole EG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les effets indésirables comme des sensations vertigineuses et des troubles visuels (voir rubrique 4.8) peuvent survenir. Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Environ 5% des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables.

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant:

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 indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour tous les effets indésirables rapportés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

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

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés lors des essais cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classes de systèmes d'organes					
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie; leukopénie; pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (dont réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et augmentation de lipides (triglycérides, cholestérol); Modification du 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)	Hallucinations, Confusion (en particulier chez les patients prédisposés ainsi que l'aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux		Céphalées, Etourdissements	Troubles du goût		Paresthésies
Affection 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 gêne abdominales			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Augmentation des taux d'enzymes hépatiques	Augmentation de la bilirubinémie		Lésions hépatocellulaires, Ictère, Insuffisance

Résumé des caractéristiques du produit

		(transaminases, γ -GT)			hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée/exanthème/éruption Prurit	Urticaire; angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell, Erythème polymorphe, Photosensibilité, Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	Arthralgies, Myalgies		Spasmes musculaires ⁽²⁾
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulo-interstitielle (avec une éventuelle évolution vers 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 secondaires 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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les symptômes du surdosage chez l'homme sont inconnus.

Une exposition systémique à une dose allant jusqu'à 240 mg administrée par voie intraveineuse durant 2 minutes a été bien tolérée.

Le pantoprazole est fortement lié aux protéines et n'est donc pas facilement dialysable.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de la pompe à protons

Code ATC: A02B C02

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion d'acide 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'est-à-dire l'étape finale de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et influe sur la sécrétion acide tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons et inhibiteurs des récepteurs H₂, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité gastrique et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la baisse de l'acidité. L'augmentation de gastrine est réversible. Comme le pantoprazole se lie à l'enzyme en position distale par rapport au récepteur cellulaire, la substance agit sur la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine et gastrine). L'effet est identique que le produit soit administré orale ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

La concentration de gastrine à jeun est augmentée par le pantoprazole. En cas d'utilisation à court terme, elle ne dépasse pas, dans la plupart des cas, la limite supérieure de la normale. Pendant le traitement à long terme, les taux de gastrine sont doublés dans la majorité des cas. Une augmentation excessive peut cependant se produire dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines spécifiques (ECL) dans l'estomac est observée dans une minorité des cas pendant le traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, selon les études conduites à ce jour (cf. rubrique 5.3), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques peut être exclue chez l'homme.

Selon les résultats des études animales, la possibilité d'une influence du traitement à long terme, pendant plus d'un an, par pantoprazole sur les paramètres endocriniens thyroïdiens ne peut être exclue.

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 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

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98 % environ. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

Biotransformation

La substance est presque exclusivement métabolisée par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation de l'enzyme hépatique CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation de l'enzyme CYP3A4.

Élimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il a été noté quelques cas isolés de sujets chez lesquels l'élimination est retardée. Le pantoprazole se fixant spécifiquement aux pompes à protons des cellules pariétales gastriques, sa demi-vie d'élimination ne rend pas compte de sa durée d'action beaucoup plus prolongée (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des métabolites du pantoprazole (environ 80 %), le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé à la fois dans le sérum et les urines est le déméthylpantoprazole, sous la forme d'un sulfoconjugué. Sa demi-vie d'élimination (environ 1,5 h) n'est pas supérieure à celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs pauvres

Environ 3% de la population Européenne présente un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs pauvres ». Chez ces individus, les métabolites du pantoprazole sont principalement catalysés par l'enzyme CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg pantoprazole, l'allongement moyen de la concentration plasmique était environ six fois supérieur chez les « métaboliseurs pauvres » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs ultra-rapide »). La concentration plasmique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de pantoprazole.

Insuffisance rénale

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez les sujets sains, la demi-vie d'élimination est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2-3h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique

Résumé des caractéristiques du produit

Chez le cirrhotique (classes A et B de Child), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur de 5 à 7, la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée d'un facteur de 1,5 par rapport au sujet sain.

Sujets âgés

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

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, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se situaient dans l'intervalle des valeurs correspondantes chez les adultes.

Après l'administration de doses IV 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 patients. L'ASC et le volume de distribution concordaient avec les valeurs 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 de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Lors de l'étude de carcinogénicité sur deux ans chez le rat, des néoplasies neuroendocriniennes ont été observées. En outre, des papillomes à cellules squameuses ont été identifiés dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme responsable de la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a fait l'objet d'études approfondies qui permettent de conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'augmentation massive des taux sériques de gastrine survenant chez le rat au cours du traitement chronique.

Lors des études sur deux ans chez les rongeurs, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et la souris femelle et a été imputé au taux métabolique élevé dans le foie.

In a peri-postnatal rat reproduction study designed to assess bone development, signs of offspring toxicity (mortality, lower mean body weight, lower mean body weight gain and reduced bone growth) were observed at exposures (C_{max}) approximately 2x the human clinical exposure. By the end of the recovery phase, bone parameters were similar across groups and body weights were also trending toward reversibility after a drug-free recovery period. The increased mortality has only been reported in pre-weaning rat pups (up to 21 days age) which is estimated to correspond to infants up to the age of 2 years old. The relevance of this finding to the paediatric population is unclear. A previous peri-postnatal study in rats at slightly lower doses found no adverse effects at 3 mg/kg compared with a low dose of 5 mg/kg in this study.

Une légère augmentation des modifications néoplasiques de la thyroïde a été mise en évidence dans le groupe de rats recevant la dose maximale (200 mg/kg). La survenue de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole de la dégradation de la thyroxine dans le foie du rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet indésirable sur la glande thyroïde n'est prévisible.

Les études n'ont mis en évidence ni altération de la fertilité, ni effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semblait augmenter au fur et à mesure de l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est augmentée peu avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Résumé des caractéristiques du produit

Noyau du comprimé

maltitol (E 965)
crospovidone type B
carmellose sodique
carbonate de sodium (E 500)
stéarate de calcium

Pelliculage du comprimé

alcool polyvinylique
talc (E 553b)
dioxyde de titane (E 171)
macrogol 3350
lécithine de soja (E 322)
oxyde de fer jaune (E 172)
carbonate de sodium (E 500)
copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
citrate de triéthyle (E 1505)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour les plaquettes Alu-Alu: 5 ans.
Pour les flacons HDPE: 5 ans.

Après la première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les trois mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes Alu-Alu.

Flacons HDPE avec fermeture PP et dessiccatif.

Tailles des conditionnements:

2 (kit de départ), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) comprimés gastro-résistants (plaquettes).
2 (kit de départ), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) comprimés gastro-résistants (flacons HDPE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE321185 (plaquette)

BE321194 (flacon)

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

Date de première autorisation: 08/08/2008

Date de renouvellement de l'autorisation: 07/2016

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2023

Date de mise à jour du texte: 04/2023