

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pantomed 40 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.
Poudre blanche à presque blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pantomed est indiqué dans le traitement chez l'adulte pour :

- Oesophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Ulcère gastrique et duodéal.
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré par un professionnel de la santé et sous surveillance médicale appropriée.

L'administration par voie intraveineuse de Pantomed est recommandée uniquement lorsque la voie orale est impossible. Des données sont disponibles sur l'utilisation intraveineuse de pantoprazole pour une durée allant jusqu'à 7 jours. En conséquence, dès que le traitement oral est possible, le traitement par Pantomed i.v. doit être interrompu et remplacé par 40 mg de pantoprazole administré par voie orale.

Posologie

Ulcère gastrique et duodéal, œsophagite par reflux gastro-œsophagien

La dose intraveineuse recommandée est d'un flacon de Pantomed (40 mg de pantoprazole) par jour.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétions pathologiques

Pour le traitement au long cours du Syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie initiale est 80 mg de Pantomed par jour. Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

Lorsqu'une maîtrise rapide de l'acidité est requise, une dose initiale de 2 x 80 mg de Pantomed est suffisante pour ramener la sécrétion d'acide dans la plage visée (<10 mEq/h) en une heure chez la plupart des patients.

Populations particulières

Patients avec insuffisance hépatique

La dose maximale journalière de 20 mg de pantoprazole (la moitié d'un flacon de 40 mg) ne doit pas être dépassée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Patients avec insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Populations pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de Pantomed chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Pantomed 40 mg poudre pour solution injectable est déconseillée chez les patients âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la section 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Dissoudre la poudre en injectant dans le flacon de lyophilisat 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Pour les instructions de préparation voir rubrique 6.6. La solution obtenue peut être administrée telle quelle ou bien diluée dans 100 ml de sérum physiologique à 9 mg/ml (0,9%) ou d'une solution glucosée à 55 mg/ml (5%).

Une fois préparée, la solution doit être utilisée dans les 12 heures.

L'administration intraveineuse sera réalisée en 2 à 15 minutes.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, 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.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, un bilan des enzymes hépatiques devra être réalisé régulièrement pendant le traitement. En cas d'élévation de celles-ci, le traitement devra être interrompu (voir rubrique 4.2).

Prise concomitante avec 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).

Infections bactériennes gastro-intestinales

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

Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités 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.

Fractures 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.

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

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) - dont l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) - susceptibles de menacer le pronostic vital ou d'être fatals, ont été rapportés en association avec le pantoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8).

Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour détecter des éventuelles réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évoquant ces réactions apparaissent, le pantoprazole devra être arrêté immédiatement et un traitement alternatif devra être envisagé.

Lupus érythémateux cutané 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 Pantomed. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Pantomed 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.

Pantomed contient du sodium

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

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

Médicaments dont la pharmacocinétique d'absorption est dépendante du pH

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption de médicaments pour lesquels le pH gastrique est un facteur déterminant important de la biodisponibilité orale, comme par exemple 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 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 coumarinique (phenprocoumone ou warfarine)

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

Méthotrexate

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 cinétiques

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 spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

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 cinétiques ont démontré que le pantoprazole n'influe pas sur les substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxen), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

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

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

Médicaments qui inhibent ou induisent CYP2C19 :

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

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

Interactions du médicament sur les tests en laboratoire

Des cas de résultats faux-positifs lors de certains tests de dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) dans l'urine ont été rapportés chez les patients recevant du pantoprazole. Une méthode alternative 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. 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 Pantomed pendant la grossesse.

Allaitement

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

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 véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence Classe système-organe	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie; Leucopénie; Pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et élévation des lipides (triglycérides, cholestérol); Variations de poids		Hyponatrémie; Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4); Hypocalcémie ⁽¹⁾ ; Hypokaliémie ⁽¹⁾
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallucinations; Confusion (notamment chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes lorsqu'ils sont préexistants)
Affections du système nerveux		Céphalées; Vertiges	Trouble du goût		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles de la vue / vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée; Nausées / vomissements; Distension abdominale et ballonnements; Constipation; Sécheresse de la bouche; Douleur et gêne abdominales			Colite microscopique
Affections		Elévation des	Elévation de la		Lésion

Fréquence Classe système-organe	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
hépatobiliaires		enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)	bilirubine		hépatocellulaire; Ictère; Insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rougeurs / 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 du tissu conjonctif		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 (NTI) (avec une possible progression vers une insuffisance rénale)
Affections des fonctions reproductives et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombo- phlébite au site d'injection	Asthénie, fatigue et malaise	Elévation de la température corporelle; Œdème périphérique		

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

^{2.} Spasme musculaire suite à des troubles électrolytiques

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

Des doses atteignant 240 mg administrées par voie injectable en deux minutes, ont été bien tolérées. Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion 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 les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+/K^+ -ATPase, c'est-à-dire la phase terminale de la sécrétion d'acide gastrique. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et des récepteurs H_2 , le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité gastrique et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible.

Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (voir rubrique 5.3), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal n'a pas été observée chez l'être humain.

Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.

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

Pharmacocinétique générale

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

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 par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le 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. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (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 selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs lents

Environ 3% de la population Européenne présente un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration 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 lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2 - 3h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée d'un facteur de 1,5 comparativement au sujet sain.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Population pédiatrique

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

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

Dans une étude de reproduction 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 études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être reconstitué ni dilué avec d'autres solutés que ceux décrits dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans

Après reconstitution, ou reconstitution puis dilution, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les conditions et le temps de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de stockage de la solution reconstituée et du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml en verre transparent (type I) muni d'une capsule en aluminium et d'un bouchon en caoutchouc gris, contenant 40 mg de poudre pour solution pour injection.

Conditionnement avec 1 flacon et conditionnement multiple avec 5 (5 conditionnements avec 1) flacons avec poudre pour solution pour injection.

Conditionnement à usage hospitalier avec 1 flacon avec poudre pour solution pour injection.

Conditionnement multiple à usage hospitalier: 5 (5 conditionnements avec 1), 10 (10 conditionnements avec 1) et 20 (20 conditionnements avec 1) flacons avec poudre pour solution pour injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Préparer une solution prête à l'emploi en injectant 10 ml de chlorure de sodium physiologique à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables dans le flacon contenant la substance sèche. Après reconstitution, le produit se présente sous la forme d'une solution limpide jaunâtre. La solution obtenue peut être administrée telle quelle ou bien diluée dans 100 ml de sérum physiologique à 9 mg/ml (0,9%) ou de sérum glucosé à 55 mg/ml (5%). Pour la dilution, utiliser des récipients en verre ou en plastique.

Après reconstitution, ou reconstitution puis dilution, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Pantomed ne doit pas être reconstitué ni dilué avec d'autres solutés que ceux mentionnés ci-dessus.

L'administration sera réalisée sur 2 à 15 minutes.

Le contenu du flacon est destiné à un usage unique. Toute quantité résiduelle après administration, ainsi que toute solution dont l'apparence pourrait être modifiée (par exemple opalescence ou précipitation) doit être éliminée conformément aux prescriptions en vigueur localement.

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

Takeda Belgium
L. Da Vincilaan 7
1930 Zaventem
Belgique

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

BE318297

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

Date de première autorisation : 26/05/2008
Date de dernier renouvellement : 22/12/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2023

Date d'approbation du texte: 04/2023