

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazol Sandoz 20 mg comprimés gastrorésistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastrorésistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de sodium sesquihydraté)

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé gastrorésistant contient 1 microgramme du colorant azoïque laque aluminium de Ponceau 4R (E 124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant

Comprimé enrobé, jaune, ovale, environ 8,9 x 4,6 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le pantoprazole est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus en cas de :

- Maladie du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement à long terme et la prévention des rechutes en cas d'œsophagite de reflux.

Le pantoprazole est indiqué chez les adultes en cas de :

- Prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Maladie du reflux gastro-œsophagien symptomatique

La posologie orale recommandée est d'un comprimé de Pantoprazole 20 mg par jour. Un soulagement des symptômes est généralement obtenu en 2 à 4 semaines. Si cela ne suffit pas, le soulagement des symptômes interviendra normalement au bout de 4 semaines supplémentaires. Lorsqu'un soulagement des symptômes a été obtenu, les symptômes qui réapparaissent peuvent être contrôlés en utilisant un schéma à la demande de 20 mg une fois par jour, en prenant un comprimé lorsque c'est nécessaire. Un passage à un traitement continu peut être envisagé si on ne peut obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec le traitement à la demande.

Traitement à long terme et prévention des rechutes en cas d'œsophagite de reflux

Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé de Pantoprazole 20 mg par jour est recommandée, dose qui peut être portée à 40 mg de pantoprazole par jour s'il se produit une rechute. Le comprimé de Pantoprazole 40 mg est disponible pour ce cas. Après guérison de la rechute, la posologie peut être ramenée à un comprimé de Pantoprazole 20 mg.

Adultes

Prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS.

La posologie orale recommandée est d'un comprimé de Pantoprazole 20 mg par jour.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Il ne faut pas dépasser une dose journalière de 20 mg de pantoprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de Pantoprazol Sandoz 20 mg n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison de données limitées concernant la sécurité et l'efficacité dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés, et doivent être avalés entiers avec de l'eau, 1 heure avant les repas.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées régulièrement durant le traitement par pantoprazole, particulièrement en cas d'utilisation à long terme. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

Association avec des AINS

L'utilisation de Pantoprazole 20 mg en prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être réservée aux patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. L'élévation du risque doit être évaluée en fonction des facteurs de risque individuels, tels que l'âge (>65 ans), un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal ou une hémorragie gastro-intestinale haute.

Tumeur gastrique maligne

Une réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et peut retarder le diagnostic. En présence d'un quelconque symptôme d'alarme (p. ex.

importante perte de poids non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématomèse, anémie ou melæna) en cas de suspicion ou de certitude d'ulcère gastrique, il convient d'exclure une affection maligne.

D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat.

Association avec les inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole n'est pas recommandée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique (comme l'atazanavir) en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Comme tous les autres agents bloquant la production d'acide, le pantoprazole peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Ce phénomène doit être pris en considération chez les patients dont l'organisme dispose de peu de réserves ou qui présentent des facteurs de risque d'une réduction de l'absorption de la vitamine B12 sous l'effet d'un traitement à long terme, ou si de tels symptômes cliniques se manifestent.

Traitement à long terme

Lors de traitement prolongé, en particulier lorsqu'on dépasse une période de traitement d'un an, les patients doivent être maintenus sous surveillance régulière.

Infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries

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

Comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), le pantoprazole pourrait augmenter le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

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 pendant un an, avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole. Des manifestations sérieuses d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent survenir, mais leur début peut être insidieux et elles peuvent être ignorées. 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 la correction du taux de magnésium et l'arrêt de l'inhibiteur de la pompe à protons.

Chez les patients qui seront vraisemblablement traités de manière prolongée ou qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent provoquer une hypomagnésémie (p.ex. diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de doser les taux de magnésium avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons et régulièrement durant le traitement.

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à des doses élevées et pendant de longues périodes (>1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fractures de 10–40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux recommandations cliniques actuelles et doivent avoir des apports de vitamine D et de calcium adéquats.

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 au niveau de régions cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient devra rapidement consulter un médecin et le professionnel de la santé devra envisager d'arrêter le pantoprazole. La survenue d'un LECS suite à un 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 Pantoprazol Sandoz 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.

Pantoprazol Sandoz contient du colorant et du sodium

Ce médicament contient du colorant azoïque laque aluminium de Ponceau 4R (E 124), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Médicaments dont la pharmacocinétique d'absorption est dépendante du pH

Etant donné l'inhibition profonde et prolongée de la sécrétion acide gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments lorsque le pH gastrique est un important déterminant de la biodisponibilité orale, p. ex. certains antifongiques azolés, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments comme l'ertotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration du pantoprazole n'est pas recommandée en concomitance 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 disponibilité (voir rubrique 4.4).

Si l'association d'inhibiteurs de la protéase du VIH avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée (ex. : la charge virale). Une dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne devrait pas être dépassée. La dose 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 affecté la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone, ni l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du taux 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 taux de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, et même le décès des patients. Les patients traités avec du pantoprazole et de la warfarine ou de la phenprocoumone peuvent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute augmentation de l'INR et du taux de prothrombine.

Méthotrexate

On a rapporté que l'utilisation concomitante de doses élevées de méthotrexate (p. ex. 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons augmente les taux de méthotrexate chez certains patients. Dès lors, dans les cas où on utilise des doses élevées de méthotrexate, par exemple en cas de cancer et de psoriasis, il se peut qu'il faille envisager l'arrêt transitoire du pantoprazole.

Autres études d'interactions

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

Les études d'interactions conduites avec des médicaments qui sont également métabolisés par ces voies, comme la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol, n'ont pas révélé d'interactions cliniquement significatives.

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'affecte pas le métabolisme des substances actives métabolisées 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), et qu'il n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante d'antiacides.

Des études d'interactions ont également été réalisées en administrant du pantoprazole en concomitance avec les antibiotiques respectifs (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été constatée.

Médicaments qui inhibent ou induisent le 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 chez ceux qui présentent une insuffisance hépatique.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de 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 du pantoprazole pendant la grossesse.

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont démontré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais il a été rapporté que le pantoprazole passe dans le lait maternel chez l'être humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Dès lors, la décision d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Pantoprazol Sandoz doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Pantoprazol Sandoz pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas révélé de signes d'altérations de la fertilité après l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

Pantoprazol Sandoz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que vertiges et troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Le cas échéant, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

On peut s'attendre à ce qu'environ 5 % des patients présentent des effets indésirables.

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables rapportés avec le pantoprazole, classés selon les conventions de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Il n'est pas possible d'appliquer une fréquence pour tous les effets indésirables notifiés au cours de la période post-marketing. Ces effets sont dès lors mentionnés comme étant de « fréquence indéterminée ».

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

Tableau 1. Effets indésirables observés avec le pantoprazole dans les études cliniques et durant la période de pharmacovigilance

Fréquence Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombo- cytopénie ; leucopénie, pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions et choc anaphylactiques)		
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 toutes les aggravations)	Désorientation (et toutes les aggravations)	Hallucinations ; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi qu'aggravation de ces symptômes au cas où ils étaient présents avant le traitement)

Affections du système nerveux		Céphalées ; vertiges	Trouble du goût		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles visuels / vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; nausées/ vomissements ; distension abdominale et ballonnement ; constipation ; bouche sèche ; douleurs abdominales et inconfort abdominal			Colite microscopique
Troubles hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésions hépatocellulaires ; ictère ; insuffisance 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 ; érythème polymorphe ; photosensibilité ; lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) ; réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fractures de la hanche, du poignet ou de vertèbres (voir rubrique 4.4)	Arthralgies ; myalgies		Spasmes musculaires ²
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite interstitielle (avec progression éventuelle vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Elévation de la température corporelle ; œdème		

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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592 e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien vers le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sant_e/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun symptôme connu de surdosage chez l'homme.

L'exposition systémique résultant de l'administration intraveineuse d'une dose allant jusqu'à 240 mg en 2 minutes s'est avérée bien tolérée.

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

En cas de surdosage avec signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être faite, en dehors d'un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES Pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H^+ , K^+ ATPase, c.-à-d. la phase finale de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et porte tant sur la sécrétion d'acide basale que sur la sécrétion stimulée. La plupart des patients deviennent asymptomatiques au bout de 2 semaines de traitement. Comme c'est le cas avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-H2, un traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité dans l'estomac, ce qui provoque une augmentation de la gastrine, proportionnelle à la réduction de l'acidité. L'augmentation de la gastrine est réversible. Etant donné que le pantoprazole se lie à l'enzyme en aval des récepteurs cellulaires, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet du pantoprazole est identique, qu'il soit administré par voie orale ou intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

Les taux de gastrine à jeun augmentent sous pantoprazole. Lors d'une utilisation à court terme, ces taux ne dépassent généralement pas la limite supérieure de la normale. En cas d'utilisation à long terme, les taux de gastrine doublent dans la plupart des cas. Une élévation excessive n'a toutefois été observée que dans des cas isolés. Par conséquent, on observe, dans une minorité de cas, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines spécifiques de l'estomac (ECL) au cours d'un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, selon les études réalisées jusqu'à ce jour, la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, mentionnée dans les expérimentations animales (voir rubrique 5.3), n'a pas été observée dans l'espèce humaine.

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.

Etant donné les résultats obtenus lors des études animales, on ne peut exclure totalement la possibilité d'une influence d'un traitement à long terme par pantoprazole, d'une durée de plus d'un an, sur les paramètres endocriniens de la thyroïde.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique est atteint, même après une dose orale unique de 20 mg. Les concentrations sériques maximales d'environ 1 – 1,5 µg/ml sont atteintes, en moyenne 2,0 - 2,5 h après l'administration, et ces valeurs restent constantes après des administrations répétées.

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

La biodisponibilité absolue d'un comprimé est d'environ 77 %. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'AUC, la concentration sérique maximale et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité de la phase latente sera augmentée par la prise concomitante de nourriture.

Distribution

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

Biotransformation

La substance est quasi exclusivement métabolisée au niveau du foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19, avec une sulfoconjugaison ultérieure, les autres voies métaboliques incluant l'oxydation par le CYP3A4.

Elimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 heure et la clairance est de l'ordre de 0,1 l/h/kg. On a relevé un petit nombre de sujets présentant une élimination retardée. Etant donné la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons de la cellule pariétale, la demi-vie d'élimination n'est pas à mettre en rapport avec la durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la voie d'excrétion principale (environ 80 %) des métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite sérique et urinaire est le desméthylpantoprazole sulfoconjugué. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs lents

Environ 3 % de la population européenne ne possèdent pas d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, il est probable que le métabolisme du pantoprazole soit principalement catalysé par le CYP3A4. Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, la surface moyenne sous la courbe concentration plasmatique/temps (AUC) était approximativement 6 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets possédant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient augmentées d'environ 60 %. Ces constatations n'ont aucune implication pour la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale

Aucune réduction posologique n'est recommandée lorsque le pantoprazole est administré à des patients dont la fonction rénale est altérée (y compris les patients dialysés). Comme chez les sujets en bonne santé, 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 un peu plus longue (2 - 3 h), l'excrétion est toujours rapide et il n'y a donc pas d'accumulation.

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique (classes A et B de Child), en dépit d'une augmentation de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et d'une augmentation des valeurs de l'AUC d'un facteur 3 - 5, la concentration sérique maximale n'augmente que légèrement, soit d'un facteur 1,3 par rapport aux sujets en bonne santé.

Personnes âgées

La légère augmentation de l'AUC et de la Cmax observée chez les volontaires âgés par rapport aux sujets plus jeunes ne s'est pas davantage révélée cliniquement pertinente.

Population pédiatrique

Après l'administration de doses orales uniques de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, l'AUC et la Cmax présentaient des valeurs correspondant à celles relevées chez les adultes. Après l'administration de doses intraveineuses uniques de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, on n'a observé aucune association significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'AUC et le volume de distribution correspondaient aux données relevées chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans les études de cancérogenèse d'une durée de deux ans, conduites chez des rats, on a trouvé des néoplasies neuro-endocriniennes. En outre, on a trouvé des papillomes des cellules squameuses dans l'estomac antérieur des rats. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par des benzimidazoles substitués a fait l'objet d'une étude approfondie, qui a permis de conclure qu'il s'agit

d'une réaction secondaire à l'élévation massive des taux de gastrine sérique qui se produit chez le rat pendant un traitement chronique à hautes doses. Dans les études à deux ans chez le rongeur, on a observé un nombre accru de tumeurs hépatiques chez les rats et les souris femelles, que l'on a attribué à la vitesse élevée de métabolisation du pantoprazole dans le foie.

Une légère augmentation des modifications néoplasiques de la thyroïde a été observée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau du foie du rat. Compte tenu de la faiblesse de la dose thérapeutique administrée à l'homme, aucun effet délétère n'est attendu sur la glande thyroïde.

Dans une étude de reproduction péri-postnatale visant à évaluer le développement osseux chez le rat, des signes de toxicité ont été observés sur la progéniture (mortalité, poids corporel moyen réduit, gain pondéral moyen réduit et diminution de la croissance osseuse) à des expositions (C_{max}) environ deux fois supérieures à l'exposition clinique humaine. A la fin de la phase de récupération, les paramètres osseux étaient similaires entre les groupes et les poids corporels avaient également tendance à être réversibles après une période de récupération sans médicament. L'augmentation de la mortalité n'a été rapportée que chez les rats qui n'étaient pas encore sevrés (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui correspond aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de ce résultat dans la population pédiatrique n'est pas claire. Une étude péri-postnatale antérieure menée chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a identifié aucun effet indésirable à 3 mg/kg, comparativement à une faible dose de 5 mg/kg utilisée dans cette étude.

Les investigations n'ont pas révélé de signes d'altération de la fertilité ni d'effets tératogènes.

La pénétration du placenta a été étudiée chez le rat et s'est révélée croissante en fonction de l'état d'avancement de la gestation. Par conséquent, la concentration de pantoprazole dans le fœtus est accrue peu de temps avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Stéarate de calcium
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Hyprolose (type EXF)
Carbonate de sodium anhydre
Silice colloïdale anhydre

Enrobage :

Hypromellose
Oxyde de fer jaune (E 172)
Macrogol 400
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
Polysorbate 80
Laque aluminium de Ponceau 4R (E 124)
Jaune de quinoléine (E 104)
Laurylsulfate de sodium
Dioxyde de titane (E 171)
Citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6 mois après la première ouverture du flacon en HDPE

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage sous plaquette en Al/OPA/Al/PVC: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1, 140, 168 comprimés,

Pilulier en HDPE avec capuchon à visser en polypropylène contenant une capsule de dessiccant ou un déshydratant intégré: 14, 28, 56, 98, 100, 105, 250, 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Pantoprazol Sandoz 20 mg comprimés gastrorésistants (plaquette): BE305575

Pantoprazol Sandoz 20 mg comprimés gastrorésistants (pilulier) : BE305584

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

Date de première autorisation : 12 novembre 2007

Date de dernier renouvellement : 12 octobre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2021

Approbation : 08/2022