MAALOX CONTROL

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Maalox Control 20 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipients à effet notoire: 38,425 mg de maltitol et 0,345 mg de lécithine de soja (provenant d'huile de soja) et 1,84 mg de sodium maximum.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimés de forme ovale, gastro-résistants, de couleur jaune, d'environ 8,2 x 4,4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme des symptômes de reflux (p. ex. pyrosis, régurgitations acides) chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Il peut s'avérer nécessaire de prendre les comprimés pendant 2 à 3 jours consécutifs pour obtenir une amélioration des symptômes. Arrêter le traitement dès l'obtention d'un soulagement complet des symptômes. Le traitement ne doit pas dépasser 4 semaines sans consulter un médecin.

En l'absence d'amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement continu, dire au patient qu'il doit consulter un médecin.

Populations particulières
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés ni chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Maalox Control ne doit pas être utilisé chez l'enfant et chez les adolescents en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration
Ne pas mâcher ni écraser les comprimés de Maalox Control 20 mg comprimés gastro-résistants et les avaler entiers avant un repas, avec une boisson.

4.3 Contre-indications

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

Administration concomitante de Maalox Control n'est pas recommandée avec les inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide, comme l'atazanavir et le nelfinavir, en raison d'une réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dire aux patients qu'ils doivent consulter un médecin :

- S'ils présentent une perte de poids non intentionnelle, une anémie, une hémorragie gastro-intestinale, une dysphagie, des vomissements persistants ou une hématémèse, car le médicament peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, exclure une malignité.
- S'ils ont déjà eu un ulcère gastrique ou une chirurgie gastro-intestinale.
- S'ils suivent un traitement symptomatique continu de l'indigestion ou du pyrosis pendant 4 semaines ou plus.
- S'ils présentent un ictère, une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique.
- S'ils ont toute autre maladie sévère affectant leur bien-être général.
- S'ils ont plus de 55 ans et s'ils présentent de nouveaux symptômes ou une modification récente de leurs symptômes.

Les patients présentant des symptômes récurrents et prolongés d'indigestion ou de pyrosis doivent consulter régulièrement leur médecin. En particulier, les patients de plus de 55 ans prenant quotidiennement des médicaments non soumis à prescription médicale pour l'indigestion ou le pyrosis doivent informer leur pharmacien ou leur médecin.

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

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

Avertir les patients que les comprimés ne sont pas destinés à fournir un soulagement immédiat des symptômes.
Les patients peuvent commencer à ressentir un soulagement des symptômes après environ un jour de traitement par pantoprazole, mais il peut s'avérer nécessaire de le prendre pendant 7 jours pour obtenir un contrôle complet du pyrosis. Les patients ne doivent pas prendre le pantoprazole en traitement préventif.

Infections gastro-intestinales causées par des bactéries
Une diminution de l'acidité gastrique secondaire à toute cause – y compris un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons – induit une augmentation du nombre des bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Le traitement par des médicaments réduisant l'acidité gastrique donne lieu à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales causées par des bactéries telles que *Salmonella, Campylobacter* ou *Clostridium difficile*.

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 Maalox Control. 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.

Réactions indésirables cutanées graves (RICG)
Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées en association pendant le traitement par pantoprazole (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des signes et symptômes de manifestations cutanées graves et faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'observation de RICG, la cessation du traitement doit être envisagée.

Syndrome de Kounis
Des cas de syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde et la mort, ont été rapportés avec le pantoprazole (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une douleur thoracique survenant en association avec une réaction allergique. Un traitement médical et une surveillance rapides sont obligatoires.

Lécithine de soja
Ce médicament contient de la lécithine provenant d'huile de soja. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

Maltitol
Ce médicament contient du maltitol.
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

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

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 Maalox Control 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.

Ce médicament est destiné à une utilisation à court terme (4 semaines au maximum) uniquement (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être avertis des risques supplémentaires que présente l'utilisation de médicaments à long terme, et il conviendra d'insister sur la nécessité d'une prescription et d'une surveillance régulière.

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

Influence sur l'absorption de la vitamine B12
Comme tous les médicaments anti-acides, le pantoprazole peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) du fait d'une hypochlorhydrie ou achlorhydrie. Cela doit être pris en considération chez les patients dont les réserves de l'organisme sont réduites ou qui présentent des facteurs de risque pour une absorption réduite de la vitamine B12 en cas de traitement à long terme, ou lorsque des symptômes cliniques associés sont observés.

Fracture osseuse :
Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à des doses élevées et sur de longues durées (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons sont susceptibles d'augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Il est possible qu'une partie de cette augmentation soit due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose devront recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et avoir un apport approprié de vitamine D et de calcium.

Hypomagnésémie :
Des cas d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités avec des IPP comme le pantoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. Il est possible que des manifestations graves de l'hypomagnésémie surviennent, telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire, mais leur apparition est parfois insidieuse et pourrait être négligée. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après le renouvellement du magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Chez les patients pour lesquels on s'attend à un traitement prolongé, ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de causer une hypomagnésémie (par ex. des diurétiques), les professionnels de santé devront envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP, puis régulièrement pendant le traitement.

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

Effet du pantoprazole sur l'absorption d'autres médicaments
Maalox Control peut réduire l'absorption des substances actives dont la biodisponibilité dépend du pH gastrique (p. ex. kétoconazole).

Inhibiteurs de la protéase du VIH
L'administration concomitante de pantoprazole avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, est contre-indiquée en raison d'une réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.3).

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)
Bien qu'aucune interaction n'ait été observée en cas d'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine au cours des études cliniques de pharmacocinétique, quelques cas isolés de modifications de l'INR (International Normalised Ratio) ont été rapportés après la commercialisation du médicament, en cas de traitement concomitant. Chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques (p. ex. phenprocoumone ou warfarine), il est donc recommandé de surveiller le temps de prothrombine/l'INR après l'instauration et l'arrêt du traitement par pantoprazole ou en cas d'utilisation irrégulière de pantoprazole.

Méthotrexate
Il a été signalé que l'utilisation concomitante de doses élevées de méthotrexate (par ex. 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons augmente la concentration de méthotrexate chez certains patients. Par conséquent, dans les contextes où l'on utilise des doses élevées de méthotrexate, par exemple en cas de cancer ou de psoriasis, il peut être nécessaire d'envisager le retrait temporaire du pantoprazole.

Autres études portant sur les interactions
Le pantoprazole est métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450. Etudes sur les interactions avec la carbamazépine, la caféine, le diazépam, le diclofénac, la digoxine, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, le naproxène, la nifédipine, la phénytoïne, le piroxicam, la théophylline et un contraceptif oral à base de lévonorgestrel et d'éthinyloestradiol n'ont pas montré des interactions cliniquement significatives.

Néanmoins une interaction du pantoprazole avec d'autres substances métabolisées par le même système enzymatique n'est pas exclue.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de pantoprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Les études précliniques n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Maalox Control ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement
Du pantoprazole/des métabolites ont été identifiés dans le lait maternel. L'effet du pantoprazole sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. Maalox Control ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
Aucun signe d'altération de la fertililté n'a été mis en évidence suite à l'administration de pantoprazole au cours des études réalisées chez l'animal (voir section 5.3).

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

Maalox Control n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, des réactions médicamenteuses indésirables telles que des étourdissements et des troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Si c'est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Environ 5 % des patients peuvent s'attendre à présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une

diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le pantoprazole.

Dans le tableau suivant, les effets indésirables sont classés selon la classification en matière de fréquence MedDRA :

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

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

Tableau 1. Effets indésirables rapportés avec le pantoprazole au cours des études cliniques et de l'expérience post-marketing

Fréquence **Classe de systèmes d'organes**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie ; Leucopénie, pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (incl. des réactions anaphylactiques et un choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et augmentation des taux de lipides (triglycérides, cholestérol) ; Modifications du poids		Hyponatrémie, Hypomagnésémie ; Hypocalcémie en association avec hypomagnésémie
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	Perturbations de goût		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles de la vision / vision floue		
Affections cardiaques					Syndrome de Kounis
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; Nausées / vomissements ; Distension abdominale et ballonnement ; Constipation ; Sécheresse buccale ; Douleur abdominale et inconfort abdominal			Colite microscopique

Affections hépatobiliaires		Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)	Augmentation des taux de bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; Ictère ; Insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée / exanthème / éruption ; Prurit	Urticaire ; Angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ; syndrome de Lyell ; Érythème polymorphe ; Photosensibilité ; Lupus érythémateux cutané subaigu, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture du poignet, de la hanche et des vertèbres	Arthralgies ; Myalgies		
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynaecomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle ; Œdème périphérique		

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 : www.afmps.be – Division Vigilance – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-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

L'administration de doses allant jusqu'à 240 mg administrées par voie intraveineuse en 2 minutes a été bien tolérée.
Étant donné que le pantoprazole se lie largement aux protéines, il ne s'élimine pas facilement par dialyse.

En cas de surdosage s'accompagnant de signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être émise à l'exception du traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments contre les troubles de l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC02.

Mécanisme d'action
Le pantoprazole est un benzimidazole substitué inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac, par l'intermédiaire d'un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est converti en sa forme active, un sulfénamide cyclique, dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H+/K+-ATPase, c.-à-d. au stade final de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac.
L'inhibition est dose-dépendante et agit sur la sécrétion acide tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes de pyrosis et de reflux acide s'obtient en 1 semaine.
Le pantoprazole diminue l'acidité dans l'estomac et augmente donc les taux de gastrine proportionnellement à la réduction de l'acidité.
L'augmentation des taux de 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 est le même, que l'on administre la substance active par voie orale ou intraveineuse.

Les valeurs de gastrine mesurées à jeun augmentent en cas de traitement par pantoprazole. En cas d'utilisation à court terme, dans la plupart des cas, elles ne dépassent pas la limite supérieure de la normale. Pendant un traitement à long terme, les taux de gastrine doublent la plupart du temps. Une augmentation excessive ne survient néanmoins que dans des cas isolés. Par conséquent, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines spécifiques (ECL) de l'estomac s'observe dans une minorité de cas pendant un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, selon les études réalisées à ce jour, la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques constatée au cours des études animales (voir rubrique 5.3) n'a pas été observée chez l'être humain.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.
D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Efficacité clinique
Au cours d'une analyse rétrospective de 17 études réalisées chez 5960 patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) et traités par une monothérapie de 20 mg de pantoprazole, les symptômes associés au reflux acide, p. ex. pyrosis et régurgitations acides, ont été évalués selon une méthodologie standardisée. Les études sélectionnées devaient présenter au moins un symptôme de reflux acide rapporté à 2 semaines. Au cours de ces études, le diagnostic de RGO reposait sur une évaluation endoscopique, à l'exception d'une étude où l'inclusion des patients ne reposait que sur la symptomatologie.
Lors de ces études, le pourcentage de patients présentant un soulagement complet du pyrosis après 7 jours de traitement variait entre 54,0 % et 80,6 % dans le groupe pantoprazole. Après 14 et 28 jours, le soulagement complet du pyrosis était respectivement obtenu chez 62,9 % à 88,6 % et 68,1 % à 92,3 % des patients, respectivement.

Concernant le soulagement complet des régurgitations acides, on obtenait des résultats similaires au pyrosis.
Le pourcentage de patients présentant un soulagement complet des régurgitations acides variait respectivement entre 61,5 % et 84,4 % après 7 jours, entre 67,7 % et 90,4 % après 14 jours et entre 75,2 % et 94,5 % après 28 jours, respectivement.

Le pantoprazole s'est avéré constamment supérieur au placebo et aux ARH2 et non inférieur aux autres IPP. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide étaient largement indépendants du stade initial du RGO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique ne varie pas après une administration unique ou répétée. Dans l'intervalle des doses de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire tant après une administration orale qu'après une administration intraveineuse.

Absorption
Le pantoprazole est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité résultant de la prise du comprimé était d'environ 77 %. Les concentrations sériques maximales (C_{max}) d'environ 1 à 1,5 µg/ml sont atteintes en moyenne 2,0 à 2,5 heures après l'administration (t_{max}) d'une dose orale unique de 20 mg et ces valeurs restent constantes après une administration répétée. La prise concomitante de nourriture n'a aucun effet sur la biodisponibilité (ASC ou C_{max}) mais augmente la variabilité du temps de latence (t_{lag}).

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

Biotransformation
Le pantoprazole est presqu'exclusivement métabolisé dans le foie.

Élimination
La clairance est d'environ 0,1 l/h/kg et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 1 heure. Quelques sujets présentaient une élimination retardée. En raison de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, il n'existe aucune corrélation entre la demi-vie d'élimination et la durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la principale voie d'excrétion (environ 80 %) des métabolites du pantoprazole ; le reste s'élimine dans les selles. Tant au niveau du sérum que de l'urine, le métabolite principal est le déméthylpantoprazole, qui subit une sulfoconjugaison. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières
Insuffisance rénale
Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de pantoprazole chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (y compris les patients sous dialyse, qui n'élimine que des quantités négligeables de pantoprazole). Comme c'est le cas chez les sujets sains, la demi-vie du pantoprazole est courte. Même si le métabolite principal a une demi-vie plus longue (2 à 3 heures), l'excrétion reste rapide et il n'y a donc aucune accumulation.

Insuffisance hépatique
Après l'administration de pantoprazole à des patients atteints d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh), les valeurs de demi-vie augmentaient jusqu'entre 3 à 7 heures et les valeurs d'ASC étaient 3 à 6 fois plus élevées, alors que la C_{max} n'était qu'1,3 fois plus élevée par rapport aux sujets sains.

Patients âgés
La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez des volontaires âgés par rapport aux sujets plus jeunes n'était pas cliniquement significative.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Au cours des études de carcinogénicité de deux ans réalisées chez le rat, on a observé des néoplasmes neuroendocriniens. De plus, au cours d'une étude, des papillomes des cellules squameuses ont été observés dans l'estomac antérieur des rats. Le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été soigneusement étudié, permettant de conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive des taux sériques de gastrine survenant chez le rat pendant un traitement chronique à doses élevées.

Au cours des études de deux ans réalisées chez des rongeurs, on a observé un nombre plus élevé de tumeurs hépatiques chez le rat (au cours d'une seule étude chez le rat) et chez la souris femelle, ce qui a été interprété comme étant dû aux taux métaboliques élevés de pantoprazole dans le foie.
Au cours d'une étude de 2 ans, une légère augmentation de transformations 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 au niveau de la dégradation de la thyroxine dans le foie du rat. Étant donné que la dose thérapeutique chez l'être humain est faible, on ne s'attend à la survenue d'aucun effet secondaire sur la glande thyroïde.

Dans une étude de reproduction périnatale et post-natale des rats conçue pour évaluer le développement osseux, des signes de toxicité au niveau de la progéniture (mortalité, poids corporel moyen inférieur, gain de poids corporel moyen inférieur et croissance osseuse réduite) ont été observés au niveau des expositions (Cmax) environ 2 fois supérieures à l'exposition clinique humaine. À 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 signalée que chez les ratons avant sevrage (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui correspond, selon les estimations, aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de ce résultat pour la population pédiatrique n'est pas claire. Une précédente étude périnatale et post-natale chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a révélé aucun effet indésirable à 3 mg/kg par rapport à une faible dose de 5 mg/kg dans cette étude.
Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet tératogène. Le passage placentaire a été étudié chez le rat et augmentait avec l'avancement de la gestation. Par conséquent, les concentrations de pantoprazole chez le fœtus augmentent peu avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Maltitol (E965),
Crospovidone de type B,
Carmellose sodique ,
Carbonate de sodium anhydre,
Stéarate de calcium.

Enrobage du comprimé
Alcool (poly)vinylique,
Talc,
Dioxyde de titane (E 171),
Macrogol 3350,
Lécithine de soja,
Oxyde de fer jaune (E 172),
Carbonate de sodium anhydre,
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
(dispersion par polysorbate 80 et laurylsulfate de sodium),
Citrate de triéthyle.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées en Alu-Alu : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en oPA/Alu/PVC-Aluminium contenant 14 comprimés gastro-résistants

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Opella Healthcare Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

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

Plaquette thermoformée en oPA/Alu/PVC-Aluminium : BE383905

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

Date de première autorisation : 24.01.2011
Date de dernier renouvellement :17.11.2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2026