RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pantozol 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).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant (comprimé).
Comprimé enrobé jaune, ovale et biconvexe, portant sur une face « P20 » imprimé à l'encre brune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pantozol est indiqué dans le traitement chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus

- Reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement à long terme et la prévention des récidives d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

Pantozol est indiqué dans le traitement chez l'adulte

- Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les 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

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus

Reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose orale recommandée est d'un comprimé de Pantozol 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois l'amélioration des symptômes atteint, la récidive des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de 20 mg de Pantozol une fois par jour, un comprimé en fonction des besoins. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.

Traitement à long terme et prévention des récidives des œsophagites par reflux gastro-œsophagien

Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé de Pantozol 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récidive. Pantozol 40 mg comprimé peut être utilisé dans ce cas. Après guérison de la récidive, la dose peut à nouveau être ramenée à du Pantozol 20 mg comprimé.

Chez l'adulte
Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS.
La dose orale recommandée est d'un comprimé de Pantozol 20 mg par jour.

Populations particulières

Patients avec insuffisance hépatique
La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Patients avec insuffisance rénale
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet atteint d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

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

Population pédiatrique
L'utilisation de Pantozol n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Usage oral.
Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés et doivent être avalés en entier avec un peu d'eau une heure avant un 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 atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.2).

Administration concomitante d'AINS

L'utilisation de Pantozol 20 mg pour la prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée à des patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risques individuels, tels que l'âge avancé (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive 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 de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse, anémie ou meléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

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

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase VIH

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

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

Traitement à long terme

Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance clinique régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales

Le traitement par Pantozol 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 (IPPs) 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.

Fracture 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 Pantozol. 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 Pantozol 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.

Pantozol contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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, tel que le ketoconazole, 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 coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

Une administration concomitante de pantoprazole et de warfarine ou de phenprocoumone n'a pas influencé la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone ni l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de manière concomitante des IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, et même le décès. Les 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 le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le 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'ethinyloestradiol.

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'influait pas sur les substances actives métabolisés par le CYP1A2 (comme la caféine ou la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofenac ou le naproxen), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantaprozole 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 Pantozol 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 celle d'arrêter/d'éviter le traitement par Pantozol doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, et du bénéfice du traitement par Pantozol 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 véhicule ni utiliser des 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 (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».
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	Thrombopénie; Leucopénie; Pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémies et augmentation 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 (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes lorsqu'ils sont préexistants)
Affections du système nerveux		Céphalées; Vertiges	Troubles 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 abdominale			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire; Ictère; Insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané / exanthème / éruption; Prurit	Urticaire; Œdème de Quincke		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		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 bien été 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 gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un 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'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. 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 les inhibiteurs des récepteurs H2, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac 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

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 1-1,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.

Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %. L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Distribution

La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0.15 l/kg.

Biotransformation

Le principe actif est presque exclusivement métabolisé 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.

Elimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. 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 représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, 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 les sujets sains, 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 hépathique
Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 5 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,3) comparativement au sujet sain.

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

Population pédiatrique
Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 6 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 réitérées et de génotoxicité.
Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. 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

Noyau
Carbonate de sodium, anhydre
Mannitol (E421)
Crospovidone
Povidone K90
Stéarate de calcium

Enrobage
Hypromellose
Povidone K25
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Propylène glycol (E1520)
Copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1:1)
Polysorbate 80
Laurylsulfate de sodium
Citrate de triéthyle

Encre d'impression
Gomme laque
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Solution d'ammoniaque, concentrée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes
3 ans.

Flacons
Non ouvert : 3 ans
Après première ouverture : 120 jours

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

Flacons en PEHD munis d'une capsule à vis en PELD.

7 comprimés gastro-résistants
10 comprimés gastro-résistants
14 comprimés gastro-résistants
15 comprimés gastro-résistants
24 comprimés gastro-résistants
28 comprimés gastro-résistants
30 comprimés gastro-résistants
48 comprimés gastro-résistants
49 comprimés gastro-résistants
56 comprimés gastro-résistants
60 comprimés gastro-résistants
84 comprimés gastro-résistants
90 comprimés gastro-résistants
98 comprimés gastro-résistants
98 (2x49) comprimés gastro-résistants
100 comprimés gastro-résistants
112 comprimés gastro-résistants

Emballage hospitalier avec 50 comprimés gastro-résistants
56 comprimés gastro-résistants
84 comprimés gastro-résistants
90 comprimés gastro-résistants
112 comprimés gastro-résistants
140 comprimés gastro-résistants
140 (10x14) (5x28) comprimés gastro-résistants
150 (10x15) comprimés gastro-résistants
280 (20x14), (10x28) comprimés gastro-résistants
500 comprimés gastro-résistants
700 (5x140) comprimés gastro-résistants

Plaquette (plaquette ALU/ALU) sans suremballage cartonné.
Plaquette (plaquette ALU/ALU) avec suremballage cartonné (étui blister).

7 comprimés gastro-résistants
10 comprimés gastro-résistants
14 comprimés gastro-résistants
15 comprimés gastro-résistants
24 comprimés gastro-résistants
28 comprimés gastro-résistants
30 comprimés gastro-résistants
48 comprimés gastro-résistants
49 comprimés gastro-résistants
56 comprimés gastro-résistants
60 comprimés gastro-résistants
84 comprimés gastro-résistants
90 comprimés gastro-résistants
98 comprimés gastro-résistants
98 (2x49) comprimés gastro-résistants
100 comprimés gastro-résistants
112 comprimés gastro-résistants
168 comprimés gastro-résistants

Emballage hospitalier avec 50 comprimés gastro-résistants
56 comprimés gastro-résistants
84 comprimés gastro-résistants
90 comprimés gastro-résistants
112 comprimés gastro-résistants
140 comprimés gastro-résistants
50 (50x1) comprimés gastro-résistants
140 (10x14) (5x28) comprimés gastro-résistants
150 (10x15) comprimés gastro-résistants
280 (20x14), (10x28) comprimés gastro-résistants
500 comprimés gastro-résistants
700 (5x140) comprimés gastro-résistants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

Flacon BE204093
Plaquette BE204102

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

Date de première autorisation : 21/06/1999
Date de dernier renouvellement : 27/07/2003

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2023