ANSM - Mis à jour le : 24/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)..... 20 mg

Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé gastro-résistant contient 1 microgramme de colorant azoïque, la laque aluminium Ponceau 4R (E124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- le reflux gastro-œsophagien symptomatique,
- le traitement à long terme et la prévention des récidives d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant est indiqué chez les adultes pour :

- la 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 de 1 comprimé par jour de PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant. La disparition 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.

Après disparition des symptômes, la prise à la demande d'un comprimé de PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant une fois par jour, en fonction des besoins, peut prévenir la récidive symptomatique. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'un traitement continu peut être envisagée.

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

La dose d'entretien recommandée est de 1 comprimé par jour de PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récidive. PANTOPRAZOLE SANDOZ 40 mg, comprimé gastro-résistant peut être utilisé dans ce cas.

Après cicatrisation, la dose sera ramenée à 20 mg de pantoprazole par jour.

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 de 1 comprimé par jour de PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant.

Populations particulières

Patients présentant une 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 présentant une 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 le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans, les données d'efficacité et de sécurité étant limitées dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés ne doivent pas être croqués ni écrasés, mais avalés entiers avec de l'eau une heure avant un repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients de 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 PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant 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

La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son diagnostic.

En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

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

Administration concomitante avec des inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique (tels que l'atazanavir), n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (voir rubrique 4.5).

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Le pantoprazole, comme tout médicament 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 régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales

Le traitement par PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C.difficile*.

Le pantoprazole, comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), est susceptible d'augmenter la quantité de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal haut.

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rarement rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie (et l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à une hypomagnésémie) s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, notamment s'ils sont utilisés à hautes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent provoquer une augmentation modeste du risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale, principalement chez le sujet âgé ou en présence d'autres facteurs de risques connus. Les études d'observation indiquent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation pourrait être due aux autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent faire l'objet de soins conformément aux directives cliniques en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), 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'entrainer le décès, ont été rapportées en association avec le pantoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour détecter d'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 PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant. 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 PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant 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 contient un colorant azoïque et du sodium

Ce médicament contient un colorant azoïque, la laque aluminium Ponceau 4R (E124), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Médicaments avec absorption pH-dépendante

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tel que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (voir rubrique 4.4).

Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.

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 le traitement du psoriasis, un arrêt temporaire de la prise de pantoprazole peut être nécessaire.

Autres études d'interactions

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450.

La principale voie métabolique est la déméthylation par 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'éthinylestradiol.

L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments ou composés, métabolisés par le même système enzymatique, ne peut être exclue.

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

Il n'existe pas d'interaction avec les antiacides administrés de manière concomitante.

Des études d'interactions ont également été réalisées concernant l'administration concomitante de pantoprazole avec certains antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été retrouvée.

Médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.

Les inducteurs enzymatiques affectant 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.

Interférence du médicament avec les tests de laboratoire

Des cas de résultats faux positifs lors de certains tests de dépistages urinaires de tétrahydrocannabinol (THC) 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 du pantoprazole.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant 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 nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

En conséquence, la décision d'interrompre l'allaitement ou celle d'interrompre/ de s'abstenir du traitement par PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant pour la femme.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de diminution de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

4.8. Effets indésirables

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

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

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1000) ; très rare (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**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**F in**

Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombopénie ; leucopénie ; pancytopenie	
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.		Hyp hypo (voir ; hyp hypo
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallu conf parti les p préd ains l'agg ces lorsq prée
Affections du système nerveux		Céphalées ; vertiges	Troubles du goût		Pare
Affections oculaires			Troubles de la vue / vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhées ; nausées/vomissements ; distension abdominale et ballonnements ; constipation ; sécheresse de la bouche ; douleur ; et gêne abdominale			Colite
Affections hépatobiliaires		Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, ? GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésio hépa ictèr insu hépa

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané / exanthème / éruption ; prurit	Urticaire ; œdème de Quincke	Synd Stev John synd Lyel éryth poly phot lupu éryth cuta (voir ; syn d'hy méd avec et sy syst (DR
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	Arthralgies, myalgies	Cont mus
Affections du rein et des voies urinaires			Nép inter (ave poss insu réna
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 périphérique	

[1] L'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie peuvent être liées à l'apparition d'une hypomagnésémie (voir rubrique 4.4).

[2] Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-

sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'est connu chez l'homme.

Des doses allant jusqu'à 240 mg par voie IV ont été administrées pendant deux minutes et ont été bien tolérées. Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : médicaments contre les troubles de l'acidité, inhibiteur 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 par une action spécifique sur les pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+/K^+ ATP_{ase}, c'est-à-dire la phase finale de la sécrétion acide gastrique. Cette inhibition est dose-dépendante et concerne à la fois la sécrétion acide basale et 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 H_2 à l'histamine, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité gastrique et augmente proportionnellement la gastrinémie.

Cette augmentation est réversible. Le pantoprazole se liant avec l'enzyme responsable de la phase terminale, il diminue la sécrétion acide chlorhydrique indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'activité est identique que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

La gastrinémie à jeun est augmentée sous pantoprazole. En traitement de courte durée, les valeurs de gastrinémie ne dépassent pas les limites supérieures de la normale dans la plupart des cas. Par contre, ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une élévation excessive n'a été notée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL), peut être observée dans de rares cas lors du traitement au long cours (de l'augmentation simple à l'hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les données disponibles à ce jour, l'apparition de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques, tels que décrits chez l'animal (voir paragraphe 5.3), n'a pas été observée chez l'homme.

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.

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dès la première dose orale de 20 mg.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne après 2,0 h - 2,5 h et elles sont de l'ordre de 1 - 1,5 µg/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées.

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

La biodisponibilité absolue des comprimés est de 77 %. La prise concomitante d'aliments n'affecte pas l'ASC ni la concentration sérique maximale, et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité du délai d'absorption est augmentée par les repas.

Distribution

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

Biotransformation

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

Populations particulières

Métaboliseurs 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 de pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ 6 fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Chez le cirrhotique (classes A et B de Child), 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, la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujet âgé

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'est pas cliniquement significative.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat des néoplasies neuro-endocriniennes ont été observées. 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 les souris femelles, et a été imputée à un métabolisme hépatique important du pantoprazole.

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 avec l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée 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 (E172), macrogol 400, copolymère d'acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1/1), polysorbate 80, laque aluminium Ponceau 4R (E124), laque aluminium jaune de quinoléine (E104), laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6 mois après première ouverture du flacon PEHD.

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

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1, 140, 168 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).

Flacon en PEHD muni d'un bouchon à vis en polypropylène et contenant un sachet de dessiccant ou un dessiccant 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 de 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
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 387 838 7 2 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 839 3 3 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 840 1 5 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 841 8 3 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 842 4 4 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 843 0 5 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 844 7 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 387 845 3 4 : flacon (PEHD) de 14 comprimés.
- 34009 387 847 6 3 : flacon (PEHD) de 28 comprimés.
- 34009 574 298 2 9 : flacon (PEHD) de 56 comprimés.
- 34009 573 437 9 8 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 438 5 9 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 439 1 0 : 56 comprimés sous une plaquette (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 441 6 0 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 442 2 1 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 443 9 9 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 444 5 0 : 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).

- 34009 573 445 1 1 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 865 0 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 866 7 2 : 140 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 579 809 5 5 : 168 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 573 446 8 9 : flacon (PEHD) de 98 comprimés.
- 34009 573 447 4 0 : flacon (PEHD) de 100 comprimés.
- 34009 550 882 8 8 : flacon (PEHD) de 105 comprimés.34009 573 448 0 1 : flacon (PEHD) de 250 comprimés.
- 34009 573 449 7 9 : flacon (PEHD) de 500 comprimés.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II