ANSM - Mis à jour le : 02/11/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pantoprazole ..... 40 mg

Sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté ..... 45,10 mg

Pour un comprimé gastro-résistant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé jaune, ovale, convexe et lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PANTOPRAZOLE TEVA SANTE est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

PANTOPRAZOLE TEVA SANTE est indiqué chez les adultes pour :

- L'éradication de *Helicobacter pylori (H. pylori)* en association à une bithérapie antibiotique appropriée chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection à *H. pylori*.
- L'ulcère gastrique et duodénal.
- Le syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Un comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg par

jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Adultes

Éradication de H. pylori en association à deux antibiotiques appropriés

Chez les patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux dus à *Helicobacter pylori*, l'éradication du germe nécessite de recourir à une association thérapeutique. Il faut tenir compte des directives officielles locales (par exemple recommandations nationales) concernant la résistance bactérienne ainsi que le bon usage et la prescription des agents antibactériens. En fonction du schéma de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication de *H. pylori* :

a) un comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE deux fois par jour

+ 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour

+ 500 mg de clarithromycine deux fois par jour

b) un comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE deux fois par jour

+ 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)

+ 250 à 500 mg de clarithromycine deux fois par jour

c) un comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE deux fois par jour

+1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour

+ 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)

Dans le cadre de l'association thérapeutique, pour l'éradication d'une infection à *H. pylori*, le deuxième comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE doit être pris une heure avant le repas du soir. L'association thérapeutique est en général recommandée pour une durée de 7 jours et peut être prolongée de 7 jours supplémentaires pour un traitement total maximum de deux semaines. Si la poursuite du traitement par le pantoprazole est indiquée pour assurer la guérison des ulcères, les doses de pantoprazole à utiliser sont celles recommandées pour le traitement des ulcères duodénaux et gastriques.

Si l'association thérapeutique n'est pas indiquée, par exemple si le patient s'est révélé négatif pour *H. pylori*, les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à la monothérapie par PANTOPRAZOLE TEVA SANTE :

Traitement des ulcères gastriques

Un comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Traitement des ulcères duodénaux

Un comprimé de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 2 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation d'un ulcère duodénal. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 2 semaines

supplémentaires.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques

Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie quotidienne initiale est de 80 mg (2 comprimés de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 mg).

Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux prises. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

La durée du traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques n'est pas limitée dans le temps et doit être adaptée aux besoins cliniques.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique

La dose journalière de 20 mg de pantoprazole (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole) ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, PANTOPRAZOLE TEVA SANTE ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, PANTOPRAZOLE TEVA SANTE ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Sujet âgé

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de PANTOPRAZOLE TEVA SANTE n'est pas recommandée chez les enfants âgés 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

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau 1 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).

Association thérapeutique

En cas d'associations thérapeutiques, il est nécessaire de respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments impliqués.

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 d'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 4.5).

Influence sur l'absorption de la vitamine B_{12}

Chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques nécessitant un traitement au long cours, le pantoprazole, comme tout anti-sécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) par hypo- ou 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 B_{12} 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 TEVA SANTE peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter*, ou *C. difficile*.

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'hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie) 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.

Fracture osseuse

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations 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 (IPP) 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 TEVA SANTE. 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 TEVA SANTE 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.

Excipient

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 avec absorption pH-dépendante

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 élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments comme 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 sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, comme par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.

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'ethinylœstradiol.

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 montré que le pantoprazole n'influait pas sur le métabolisme des substances actives métabolisés par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac, le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides 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 montrée.

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 TEVA SANTE 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'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par PANTOPRAZOLE TEVA SANTE doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par PANTOPRAZOLE TEVA SANTE pour la femme.

Fertilité

Les études chez l’animal n’ont pas mis en évidence de signe d’altération 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

Le pantoprazole n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d’effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

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

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

Très fréquents (?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**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminé**
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			Hyperlipidémie et élévation des lipides (triglycérides, cholestérol) ; variations de poids		Hyponatrém Hypomagné (voir rubriqu ; hypocalcé ; hypokaliém

Fréquence Classe Système organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminé
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et toute aggravation)	Désorientation (et toute aggravation)	Hallucinatio confusion (e particulier cl les patients prédisposés aggravation ces symptôr en cas de préexistenc
Affections du système nerveux		Céphalées ; vertiges	Dysgueusie		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 microscopiq
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)	Elévation de la bilirubinémie		Lésion hépatocellul ictère ; insuffisance hépatocellul

Fréquence Classe Système organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané / exanthème / éruption ; prurit	Urticaire ; angioedème		Syndrome d Stevens-Joh ; syndrome Lyell (NET) réaction médicament avec éosino et symptôm systémiques (DRESS) ; érythème polymorphe photosensib lupus érythémateu cutané suba (voir rubriqu
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)	Arthralgies ; myalgies		Contracture musculaire [2]
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tub interstitielle (avec une possible évo en insuffisan rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Elévation de la température corporelle ; œdème 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

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

Des doses atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse 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. PROPRIETES 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^+-ATP_{ase}, 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 inhibiteurs des récepteurs H_2, le traitement avec le 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 40 mg.

En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 2-3 µg/mL, sont atteintes 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.

Élimination

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

Insuffisance hépatique

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,5) 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'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 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, sont apparues des néoplasies neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

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

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

Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique, mannitol (E421), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, citrate de triéthyle, carboxyméthylamidon sodique (type A), copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 28 ou 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

14 ou 28 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 493 371 1 8: 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 493 372 8 6: 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 493 373 4 7: 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 493 374 0 8: 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 578 378 0 8: 140 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 493 375 7 6: 14 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).
- 34009 493 376 3 7: 28 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.