

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PANTOPRAZOLE ZF 20 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pantoprazole 20,00
mg
Sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté.....
22,56 mg

Pour un comprimé gastro-résistant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé enrobé, jaune pâle, elliptique, biconvexe, de 8,2 mm de longueur et de 4,2 mm d'épaisseur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PANTOPRAZOLE ZF est indiqué dans le traitement à court terme du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis, régurgitation acide) chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

La durée du traitement ne doit pas excéder 4 semaines sans avis médical.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, le patient doit consulter un médecin.

Populations particulières

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé ou l'insuffisant hépatique ou rénal.

Population pédiatrique

L'utilisation de PANTOPRAZOLE ZF n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à son efficacité et sa tolérance.

Mode d'administration

PANTOPRAZOLE ZF 20 mg, comprimé gastro-résistant ne doit pas être croqué ou écrasé. Il doit être avalé entier avec un peu d'eau avant un repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres excipients (voir rubrique 6.1).
Ne doit pas être administré avec l'atazanavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas :

- De perte non intentionnelle de poids, anémie, saignement digestif, dysphagie, vomissements persistants ou vomissements avec du sang, car la prise de pantoprazole peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, une affection maligne doit être écartée.
- D'antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive.

De traitement symptomatique continu d'une digestion difficile ou d'un pyrosis depuis 4 semaines ou plus.

- D'ictère, d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique.
- De toute autre maladie grave affectant l'état général.
- D'apparition de nouveaux symptômes ou modification récente de symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en vente libre en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

Les patients ne doivent pas prendre simultanément un autre inhibiteur de la pompe à protons ou un anti-H₂

Les patients devant faire l'objet d'une endoscopie ou d'un test respiratoire à l'urée, doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés que les comprimés ne sont pas destinés à apporter un soulagement immédiat.

La prise de pantoprazole peut apporter un soulagement symptomatique après environ un jour de traitement. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant 7 jours en vue d'une disparition complète des brûlures d'estomac.

Le pantoprazole ne doit pas être pris à titre préventif.

Infections gastro-intestinales bactériennes

Une diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, peut augmenter la quantité de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement par un anti-acide peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à Salmonella, Campylobacter ou Clostridium. difficile.

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 [nom du médicament] 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.

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 ZF. 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.

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

PANTOPRAZOLE ZF peut réduire l'absorption des substances actives dont la biodisponibilité dépend du pH gastrique (par exemple kétoconazole).

L'administration concomitante d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg et d'oméprazole (40 mg une fois par jour) ou d'atazanavir 400 mg et de lansoprazole (dose unique de 60 mg) chez des volontaires sains a entraîné une réduction substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir.

L'absorption de l'atazanavir est pH-dépendante, par conséquent le pantoprazole ne doit pas être administré avec l'atazanavir (voir rubrique 4.3).

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie, par le système des isoenzymes du cytochrome P450. Des études d'interaction avec les médicaments suivants : carbamazépine, caféine, diazépam, diclofénac, digoxine, éthanol, glibenclamide, métoprolol, naproxène, nifédipine, phénytoïne, piroxicam, théophylline et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol n'ont pas démontré d'interactions cliniquement significatives. Cependant, une interaction entre le pantoprazole et d'autres substances métabolisées par le même système enzymatique ne peut être exclue.

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée lors de l'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine au cours des études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de modification de l'International Normalised Ratio (INR) ont été rapportés, lors de leur administration simultanée, après la mise sur le marché. Par conséquent, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques (par exemple phenprocoumone ou warfarine), le suivi de taux de prothrombine/INR est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole.

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.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du pantoprazole chez la femme enceinte. Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes de foetotoxicité ont été observés. Des études précliniques n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

PANTOPRAZOLE ZF ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur le passage du pantoprazole dans le lait humain. Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel.

PANTOPRAZOLE ZF ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant une diminution de la fécondité suite à l'administration de pantoprazole au cours d'études chez les animaux (voir rubrique 5.3).

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

PANTOPRAZOLE ZF n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, des effets indésirables comme des sensations vertigineuses et/ou des troubles visuels (voir rubrique 4.8) peuvent survenir.

Les patients présentant ce type d'effets indésirables 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. Les effets indésirables le plus souvent rapportés sont une diarrhée et des céphalées, chez environ 1% des patients. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le pantoprazole.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont classés selon l'ordre de fréquence défini par la classification MeDRA :

Très fréquents (? 1/10), fréquents (?1/100, < 1/10), peu fréquents (? 1/1000, < 1/100), rares (? 1/10 000, < 1/1,000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

| Fréquence Classe | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|--|--|--|---|--|
| système-organe | | | | |
| 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 |
| 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 | Dysgueusie | | Paresthésie |
| Affections oculaires | | Troubles de la vue / vision floue | | |
| Affections gastro- intestinales | Diarrhée ; nausées / vomissements ; distension abdominale et ballonnements ; constipation ; sécheresse de la bouche ; douleur et gêne abdominale | | | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Affections hépatobiliaires | Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, g-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 ; ?dème de Quincke | Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell ; érythème polymorphe ; photosensibilité ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4) | Arthralgies ; myalgies | Spasme musculaire (2) |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale) |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | Gynécomastie | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie, fatigue et malaise | Elévation de la température corporelle ; ?dème périphérique | |

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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 : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Des doses allant jusqu'à 240 mg par voie intraveineuse ont été administrées pendant deux minutes et ont été bien tolérées.

Le pantoprazole est fortement lié aux protéines et n'est donc pas facilement 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 : Médicaments contre les troubles de l'acidité. Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC02

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué 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, un sulfénamide cyclique, dans les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase, 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 une semaine. Le pantoprazole diminue 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 indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est identique que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse.

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. 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) a été observée dans de rares cas lors du traitement au long cours (de l'augmentation simple à l'hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les études menées à ce jour, l'apparition de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal (voir rubrique 5.3), n'a pas été observée chez l'homme.

Efficacité clinique

Une analyse rétrospective de 17 études menées chez 5960 patients atteints de reflux gastroœsophagien (RGO), traités par le pantoprazole (20 mg) en monothérapie, a évalué les symptômes associés au reflux, par exemple pyrosis et régurgitation acide, selon une méthodologie standardisée. Les études sélectionnées devaient comporter au moins une mesure des symptômes de reflux acide à deux semaines. Dans ces études, le diagnostic de RGO a été établi par un examen endoscopique, à l'exception de l'une d'entre elles où l'inclusion des patients reposait uniquement sur la symptomatologie.

Au cours de ces études, dans le groupe pantoprazole, la disparition totale du pyrosis est intervenue chez 54,0 à 80,6% des patients au bout de 7 jours, chez 62,9% à 88,6% au bout de 14 jours et chez 68,1% à 92,3% au bout de 28 jours.

Les résultats concernant la disparition complète des régurgitations acides ont été similaires à ceux obtenus pour le pyrosis. Le pourcentage des patients ayant bénéficié d'une disparition complète des régurgitations acides a été de 61,5% à 84,4% au bout de 7 jours, de 67,7% à 90,4% au bout de 14 jours et de 75,2% à 94,5% au bout de 28 jours.

La supériorité du pantoprazole versus placebo et anti-H₂ a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité versus les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de

soulagement des symptômes de reflux acide ont été largement indépendants du stade initial du RGO.

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

Les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou répétée. Pour des doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

Absorption

Le pantoprazole est totalement et rapidement absorbé après une administration orale. La biodisponibilité absolue du comprimé a été d'environ 77%. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en moyenne 2,0 h à 2,5 h (t_{max}) après la prise d'une dose orale unique de 20 mg et elles sont de l'ordre de 1 à 1,5 µg/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. Une prise concomitante de nourriture n'a pas influencé la biodisponibilité (ASC ou C_{max}) mais a augmenté la variabilité du temps de latence (t_{lag})

Distribution

Le volume de distribution a été d'environ 0,15 l/kg et la liaison aux protéines sériques de 98%.

Biotransformation

Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé par le foie.

Élimination

La clairance est d'environ 0,1 l/h/kg et la demi-vie terminale (t_{1/2}) d'environ 1 h. Il a été noté quelques cas isolés de sujets chez lesquels l'élimination est retardée. Le pantoprazole se fixant spécifiquement aux pompes à protons des cellules pariétales gastriques, sa demi-vie d'élimination ne rend pas compte de sa durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale est la principale voie 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 largement supérieure à celle du pantoprazole.

Populations particulières

Insuffisant rénaux

Aucune diminution de la dose de pantoprazole n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (y compris les patients dialysés, seules de très faibles quantités de pantoprazole étant dialysées).

Comme chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination du pantoprazole est courte. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement prolongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisants hépatiques

Chez des patients insuffisants hépatiques (classes A, B et C de Child-Pugh), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 7 heures et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 6, l'administration du pantoprazole n'a que légèrement augmenté la concentration sérique maximale (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la Cmax observée chez le sujet âgé comparativement au sujet plus jeune n'a aucune incidence clinique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses ont été trouvés au niveau de l'estomac antérieur du rat dans une étude. Le mécanisme conduisant à la formation de carcinoïdes gastriques sous l'effet de benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et permet de conclure qu'il s'agissait d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie survenue chez le rat apparaissant lors de traitements chroniques à dose élevée.

Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat (au cours d'une seule étude) et chez la souris femelle, 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 dose la plus élevée (200 mg/kg) au cours d'une étude sur 2 ans. 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.

Lors d'études chez le rat, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour l'embryotoxicité a été de 5 mg/kg. Les études n'ont montré aucune action sur la fertilité ni d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au fur et à mesure de 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 : Mannitol, carboxyméthyl amidon, carbonate de sodium anhydre, copolymère d'acide méthacrylique, stéarate de calcium.

Enrobage intermédiaire : hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol, lauryl sulfate de sodium

Enrobage gastro-résistant : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle dispersion 30 %, propylène glycol, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 et 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium) ou en flacon (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 MARCHE

ZYDUS FRANCE
ZAC LES HAUTES PATURES
25 RUE DES PEUPLIERS
92000 NANTERRE

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

- 267 650-0 ou 34009 267 650 0 2 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 267 651-7 ou 34009 267 651 7 0 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 267 652-3 ou 34009 267 652 3 1 : 7 comprimés en flacon (PEHD)
- 267 654-6 ou 34009 267 654 6 0 : 14 comprimés en flacon (PEHD)

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

Médicament non soumis à prescription médicale.