ANSM - Mis à jour le : 05/09/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IPRAALOX 20 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 38,425 mg de maltitol, 0,345 mg de lécithine de soja (dérivée de l'huile de soja) et un maximum de 1,84 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé jaune, de forme ovale, approx. 8,2 x 4,4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement à court terme des symptômes 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.

Populations pédiatriques

L'utilisation d'IPRAALOX 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

IPRAALOX, comprimé 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, aux benzimidazoles substitués, aux arachides, au soja ou à l'un des autres excipients (voir rubrique 6.1).

L’administration concomitante de pantoprazole et d’inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l’absorption dépend du pH gastrique acide tels que l’atazanavir, le nelfinavir, n’est pas recommandée en raison de la réduction significative de leur biodisponibilité (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.

- De jaunisse, 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 provoquées par des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Clostridium difficile*.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter IPRAALOX. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions cutanées graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, pouvant porter atteinte à la vie ou mener au décès, ainsi qu'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportées pendant un traitement par du pantoprazole (voir section 4.8). Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de manifestations cutanées graves et doivent être étroitement surveillés. En cas de réactions indésirables cutanées graves, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Syndrome de Kounis

Des cas de syndrome de Kounis, une réaction allergique grave, pouvant entraîner un infarctus du myocarde et un décès, ont été rapportés avec du pantoprazole (voir section 4.8). Les symptômes peuvent inclure des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique. Une prise en charge médicale rapide et une surveillance sont indispensables.

Huile de soja

Ce médicament contient de la lécithine, dérivé de l'huile de soja. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une allergie à l'arachide ou au soja.

Maltitol

Ce médicament contient du maltitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Sodium

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

Interférence avec les tests de laboratoire

L’augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l’exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par pantoprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l’arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Ce médicament est destiné à une utilisation de courte durée (jusqu’à 4 semaines) uniquement (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être avisés des risques supplémentaires encourus lors d’une utilisation au long cours des médicaments, et la nécessité d’une prescription et d’un suivi régulier doit être soulignée.

Une utilisation au long cours comporte les risques supplémentaires suivants :

Influence sur l’absorption de la vitamine B12 :

Comme tous les médicaments anti-acides, le pantoprazole peut diminuer l’absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d’une hypochlorhydrie ou d’une achlorhydrie. Cela doit être pris en compte lors d’un traitement au long cours chez des patients ayant des réserves en vitamine B12 diminuées ou des facteurs de risque de diminution de l’absorption de la vitamine B12, ou en présence des symptômes cliniques correspondants.

Fracture osseuse :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s’ils sont utilisés à fortes doses et sur des durées prolongées (> 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.

Hypomagnésémie :

Des cas d’hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités avec des IPP tel 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 et arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l’hypomagnésémie s’est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l’IPP.

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

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

Effets du pantoprazole sur l’absorption d’autres médicaments

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

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 acide tels que l’atazanavir, le nelfinavir, est contre-indiquée en raison de la réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.3).

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

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 du taux de prothrombine/INR est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole.

Méthotrexate

Une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de méthotrexate à forte dose (par exemple 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans le contexte où une forte dose de méthotrexate est utilisée, par exemple dans le traitement d'un cancer ou du psoriasis, un arrêt temporaire de la prise de pantoprazole peut être envisagé.

Autres études d'interactions

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

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, la caféine, le diazépam, le diclofénac, la digoxine, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, le naproxène, la nifédipine, la phénytoïne, le piroxicam, la théophylline et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinyloestradiol.

Cependant, une interaction du pantoprazole avec des substances métabolisées par le même système enzymatique ne peut être exclue.

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 fœtotoxicité 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. IPRAALOX ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Le pantoprazole et ses métabolites ont été identifiés dans le lait maternel. L'effet du pantoprazole et de ses métabolites pour les nouveau-nés et les nourrissons n'est pas connu. IPRAALOX ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été démontrée suite à l'administration du 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.

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont une diarrhée et des céphalées, chez environ 1 % des patients.

Tableau listant les effets indésirables

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 MedDRA :

Très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à 1/10), peu fréquents (? 1/1000 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).

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

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés lors des essais cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence Système d’organes	**Fréquents**	**Peu fréquents**	**Rares**	**Très rares**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombopénie ;Leucopénie ; Pancytopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et augmentation de lipides (triglycérides, cholestérol) ; Modification du poids	

Fréquence Système d'organes	**Fréquents**	**Peu fréquents**	**Rares**	**Très rares**
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et toutes aggravations)	Désorientation (et toutes aggravations)
Affections du système nerveux		Céphalées ; Sensations vertigineuses	Altération du goût	
Affections oculaires			Troubles visuels/vision floue	
Affections cardiaques				
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; Nausées/ vomissements ; Distension abdominale et météorisme ; Constipation ; Sécheresse buccale ; Douleur et gêne abdominales		
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques (transaminases,gamma-GT)	Augmentation de la bilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané / Exanthème / Éruption ; Prurit	Urticaire ; œdème de Quincke	

Fréquence Système d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres	Arthralgies ; Myalgies	
Affections du rein et des voies urinaires				
Affection des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle ; œdème périphérique	

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l’acidité gastrique. L’augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l’exploration des tumeurs neuroendocrines.

D’après des données publiées, la prise d’inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d’IPP.

Efficacité clinique

Une analyse rétrospective de 17 études menées chez 5 960 patients atteints de reflux gastroduodénal (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.

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 - 2,5 h (T_{max}) après la prise d'une dose orale unique de 20 mg et elles sont de l'ordre de 1 - 1,5 microgrammes/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 %.

Métabolisme

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 (t1/2) 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

Insuffisants 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 C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet plus jeune n'a aucune incidence clinique.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Au cours d'une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuroendocriniens. 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.

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, réduction du poids corporel moyen et du gain pondéral moyen ainsi qu'une 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 une tendance à la réversibilité des poids corporels des groupes était observée 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 la faible dose de 5 mg/kg utilisée dans cette étude. 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 : maltitol (E 965), crospovidone type B, carmellose sodique, carbonate de sodium anhydre, stéarate de calcium.

Enrobage : alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, lécithine de soja, oxyde de fer jaune (E172), carbonate de sodium anhydre, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1) contenant polysorbate 80 et laurysulfate de sodium, citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.
Après première ouverture du flacon : à utiliser dans les 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 ou 14 comprimés gastro-résistants sous plaquettes (oPA/Aluminium/PVC/Aluminium)
7 ou 14 comprimés gastro-résistants en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PP) et d'un dessicant.
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

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
157 AVENUE CHARLES DE GAULLE
92200 NEUILLY-SUR-SEINE
FRANCE

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

- 34009 217 980 7 4 : 7 comprimés gastro-résistants sous plaquettes (oPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 217 981 3 5 : 14 comprimés gastro-résistants sous plaquettes (oPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 217 984 2 5 : 7 comprimés gastro-résistants en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PP) et d'un dessicant.
- 34009 217 985 9 3 : 14 comprimés gastro-résistants en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PP) et d'un dessicant.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A 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.