

MENTIONS LEGALES COMPLETES
INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant

DENOMINATION

INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pantoprazole.....	20,0 mg
sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté	22,6 mg

Excipients: carbonate de sodium, mannitol, crospovidone, povidone K90, stéarate de calcium, hypromellose, povidone K25, propylène glycol, copolymère d'acide méthacrylique et d'éthylacrylate d'éthyle (1 :1), polysorbate 80, laurilsulfate de sodium, citrate de triéthyl, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), encre pour impression (gomme laque, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer jaune (E172), lécithine de soja, dioxyde de titane (E171), antifoam DC1510).

Pour un comprimé gastro-résistant.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé jaune, ovale et biconvexe, portant une face "P20" imprimé à l'encre brune.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien chez des patients présentant des symptômes typiques (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition) et rapprochés (> 1 fois / semaine)*, cicatrisation des œsophagites légères.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Posologie et mode d'administration :

Adultes et enfants de 12 ans et plus

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, cicatrisation des œsophagites légères :

La dose recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant d'INIPOMP 20 mg par jour.

La disparition des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines et une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'œsophagite associée. Si cette durée n'est pas suffisante, la cicatrisation sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Après disparition des symptômes, la prise à la demande d'INIPOMP 20 mg une fois par jour, en fonction des besoins, peut prévenir la récurrence 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 d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien :

La dose recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant d'INIPOMP 20 mg par jour, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence.

INIPOMP 40 mg peut être utilisé dans ce cas.

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

Adultes

Traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi :

La dose recommandée est de 1 comprimé gastro-résistant d'INIPOMP 20 mg par jour.

CTJ : 0,79 euros (boîte de 14) – 0,77 euros (boîte de 28).

Note : Chez l'insuffisant hépatique sévère, ne pas dépasser 20 mg par jour.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal.

Enfants de moins de 12 ans

Les données disponibles étant limitées dans cette tranche d'âge, INIPOMP 20 mg ne doit pas être administré à l'enfant de moins de 12 ans.

Instructions générales :

INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant ne doit pas être croqué ni écrasé, mais avalé entier avec un peu d'eau avant un repas.

Contre indications :

INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité connue à l'un de ses composants.

Le pantoprazole, comme les autres IPP, ne doit pas être administré avec l'atazanavir (voir rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

Précautions d'emploi :

Chez l'insuffisant hépatique sévère, un bilan des enzymes hépatiques devra être réalisé régulièrement pendant le traitement, notamment en cas de traitement au long cours. En cas d'élévation de celles-ci, la prise de INIPOMP 20 mg devra être interrompue.

L'administration de INIPOMP 20 mg comme traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) devrait être limitée aux patients chez lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi et qui présentent un risque accru de développer des complications gastro-duodénales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risques individuels tels que l'âge (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive haute.

Comme les autres anti-sécrétoires gastriques, le pantoprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. Ce risque devrait être envisagé chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12, lors de traitements au long cours.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, notamment lorsque sa durée excède un an, une surveillance régulière des patients devra être exercée.

Note : Préalablement au traitement, une affection maligne de l'œsophage ou de l'estomac devra être écartée car la prise de pantoprazole peut masquer les symptômes d'une lésion maligne et par conséquent en retarder le diagnostic.

Chez les patients non soulagés après 4 semaines de traitement, la conduite à tenir doit être réévaluée.

Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

INIPOMP 20 mg peut modifier l'absorption des médicaments dont la biodisponibilité est pH-dépendante (par exemple le kétoconazole).

L'administration chez des volontaires sains de 300 mg d'atazanavir/ 100mg de ritanavir avec de l'oméprazole (à la dose de 40 mg par jour en une prise) ou de 400 mg d'atazanavir avec du lansoprazole (60 mg en dose unique) a montré une réduction substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir.

L'absorption de l'atazanavir est ph-dépendante ; par conséquent, les IPP, dont le pantoprazole , ne doivent pas être administrés avec l'atazanavir (voir rubrique contre indications).

Le pantoprazole est métabolisé, au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. Une interaction avec une autre substance métabolisée par ce même système enzymatique ne peut être exclue. Cependant, 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.

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

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

Grossesse et allaitement :

Les données disponibles sur la grossesse sont limitées. Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de fœtotoxicité ont été observés pour des doses supérieures à 5 mg/kg. Il n'existe aucune donnée sur le passage du pantoprazole dans le lait humain.

En conséquence, le pantoprazole ne devra être utilisé que lorsque le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus/nouveau-né.

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

Il n'y a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Effets indésirables :

La fréquence est définie en utilisant la convention suivante :

Fréquent : $\geq 1\%$ - $< 10\%$; *Peu fréquent* : $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$, *Rare* : $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$; *Très rare y compris cas isolés* : $< 0,01\%$.

- Affections hématologiques et du système lymphatique.
Très rares : leucopénie, thrombopénie
- Affections gastro-intestinales.
Fréquents : douleurs abdominales hautes, diarrhées, constipation, flatulence.
Peu fréquents : nausées, vomissement.
Rare : sécheresse buccale.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration.
Très rares : œdème périphérique.
- Affections hépatobiliaires.
Très rares : atteintes hépatiques cytolytiques et ictériques sévères avec ou sans insuffisance hépato-cellulaire.
- Affections du système immunitaire.
Très rares : réactions anaphylactiques, incluant le choc anaphylactique.
- Investigations.
Très rares : élévation des enzymes hépatiques (transaminases, gamma-glutamyltranspeptidases), élévation des triglycérides, hyperthermie.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques.
Rares : arthralgies.
Très rares : myalgies.
- Affections du système nerveux.
Fréquentes : céphalées.
Peu fréquents : vertiges, troubles de la vue (vision floue).
- Affections psychiatriques.
Rares : dépression, hallucination, désorientation et confusion notamment chez des patients prédisposés et aggravation de ces symptômes, si préexistants.
- Affections du rein et des voies urinaires.
Très rares : néphrite interstitielle.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané.
Peu fréquent : réactions allergiques à type de prurit et de rash cutané.
Très rares : urticaire, angio-œdème, réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome de Lyell, photosensibilité.

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 2 minutes et ont été bien tolérées.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, un traitement symptomatique classique sera mis en œuvre.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS, ATC Code : A02B C02.

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion d'acide chlorhydrique de l'estomac, 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^+ 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 2 semaines. Comme avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons, et les inhibiteurs des récepteurs H_2 à l'histamine, le traitement par le 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 indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'activité 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. Cependant, 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 (cf. Données de sécurité pré cliniques), n'a pas été observée chez l'homme.

Au vu des résultats des études portant sur l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocrine de la thyroïde, lors de traitements au long cours avec le pantoprazole, dépassant une année.

Propriétés pharmacocinétiques :

Pharmacocinétique générale :

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 $\mu\text{g/ml}$; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg et la clairance de 0,1 l/h/kg.

La demi-vie d'élimination est 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 plus prolongée (inhibition de la sécrétion acide).

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 liaison aux protéines plasmatiques est de 98 % environ. Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé par le foie. 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.

Biodisponibilité :

Le pantoprazole est totalement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue des comprimés est de 77 %. La prise concomitante de nourriture 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.

Caractéristiques chez les patients/populations particulières :

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux (par exemple 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.

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.

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.

Enfant

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 et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

Données de sécurité pré cliniques :

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

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat (correspondant à un traitement à vie) sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat dans une étude. 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 (au cours d'une seule étude) et les souris femelles, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation de transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (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.

Les études de mutagénicité, tests de mutation cellulaire et une étude de fixation sur l'ADN permettent de conclure que le pantoprazole n'a pas de potentiel génotoxique.

Les recherches n'ont montré aucune action sur la fertilité ni d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et s'avère aller en augmentant avec l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

359 744.1 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (aluminium/aluminium) – 11,01 euros – Remb.Sec.Soc. à 65 % - Collect-

355 844.1 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (aluminium/aluminium) – 21,50 euros - Remb.Sec.Soc. à 65 % - Collect-.

563 750.6 : 50 comprimés sous plaquette thermoformée en doses unitaires (aluminium/aluminium) – Agrée collect-.

Non remboursable à la date du 28 janvier 2008 dans les indications chez l'enfant de 12 ans et plus (demande d'admission à l'étude).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

EXPLOITANT

Sanofi-aventis france.

1-13 bd Romain Rolland -75014 PARIS.

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél : 0 800 394 000 - Fax : 01 57 62 06 62.

DATE DE REVISION

Janvier 2008 / V3

* *AFSSAPS, Recommandations de Bonnes pratiques – Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte - Novembre 2007*