

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazole Teva 20 mg comprimés gastrorésistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastrorésistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de sodique sesquihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant.

Comprimé pelliculé lisse, jaune, ovale et biconvexe.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Pantoprazole Teva 20 mg comprimés gastrorésistants est indiqué dans le traitement chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus pour :

- Reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement à long terme et prévention des récurrences d'œsophagite de reflux.

Pantoprazole Teva 20 mg comprimés gastrorésistants est indiqué chez l'adulte pour :

- Prévention des ulcères gastroduodénaux induits par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS (voir rubrique 4.4.).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Adultes et adolescents de 12 ans et plus*

##### Reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose orale recommandée est d'un comprimé Pantoprazole Teva 20 mg par jour. Le soulagement des symptômes s'obtient généralement dans les 2 à 4 semaines, ou si ce n'est pas le cas, normalement après 4 semaines supplémentaires. Après l'obtention d'un soulagement des symptômes, il est possible de contrôler la récurrence des symptômes en utilisant un schéma d'administration à la demande d'une dose de 20 mg une fois par jour, en fonction des besoins. Envisager une thérapie continue quand le traitement à la demande ne permet pas de maintenir un contrôle satisfaisant des symptômes.

##### Traitement à long terme et prévention des récurrences d'œsophagite de reflux

Pour le traitement d'entretien, la dose d'entretien recommandée est d'un comprimé Pantoprazole Teva 20 mg par jour. Augmenter la posologie à 40 mg de pantoprazole par jour, en cas de récurrence. Pantoprazole Teva 40

mg est disponible dans ce cas. Après la résolution de la récurrence, ramener la posologie à 20 mg de pantoprazole.

#### *Adultes*

Prévention des ulcères gastroduodénaux induits par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS

La dose orale recommandée est d'un comprimé Pantoprazole Teva 20 mg par jour.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

Ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

##### *Insuffisance rénale*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

##### *Patients âgés*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Pantoprazole Teva 20 mg est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans car les données de sécurité et d'efficacité sont limitées dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés et doivent être avalés en entier avec un peu d'eau une 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 ayant une insuffisance hépatique sévère, surveiller régulièrement les taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par pantoprazole, particulièrement en cas d'utilisation à long terme. En cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques, interrompre le traitement (voir rubrique 4.2).

##### *Administration concomitante d'AINS*

L'utilisation de Pantoprazole Teva 20 mg en traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) doit se limiter aux patients nécessitant un traitement continu par AINS et ayant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Évaluer le risque accru en fonction des facteurs de risque individuels, p. ex. âge avancé (> 65 ans), antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie gastro-intestinale haute.

##### *Tumeur gastrique maligne*

Une réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et peut retarder le diagnostic. En présence de tout symptôme d'alarme (p. ex. perte de poids significative non

intentionnelle, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, exclure une malignité.

Envisager une investigation complémentaire si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat.

#### *Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase VIH*

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique, tels que l'atazanavir en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

#### *Effet sur l'absorption de la vitamine B12*

Le pantoprazole, comme tous les médicaments antiacides, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. En tenir compte chez les patients ayant des réserves corporelles réduites ou présentant des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B12 pendant une thérapie à long terme ou en cas d'observation de symptômes cliniques correspondants.

#### *Traitement à long terme*

En cas de traitement à long terme, particulièrement en cas de traitement de plus d'1 an, garder les patients sous surveillance régulière.

#### *Infections bactériennes gastro-intestinales*

Le traitement par pantoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries comme *Salmonella* et *Campylobacter* ou *C difficile*.

#### *Hypomagnésémie*

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été 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. Des manifestations sévères d'hypomagnésémie telles qu'une fatigue, une tétanie, un délire, des convulsions, des étourdissements et des arythmies ventriculaires peuvent survenir. Elles peuvent néanmoins débuter d'une manière insidieuse et passer inaperçues. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir section 4.8). Chez la plupart des patients affectés, la mise en place d'un traitement de substitution par magnésium et l'arrêt de l'IPP ont permis une amélioration de l'hypomagnésémie (et de l'hypomagnésémie associée(s) à une l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie).

Chez les patients devant subir un traitement prolongé ou prenant des IPP en association avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles d'induire une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager une détermination des taux de magnésium avant le début du traitement par IPP, puis périodiquement pendant le traitement.

#### *Fractures osseuses*

Les inhibiteurs de la pompe à protons, surtout en cas d'utilisation de doses élevées et de traitement prolongé (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fractures de la hanche, du poignet et de la colonne, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter de 10 à 40 % le risque global de fractures. Une part de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.

#### *Réactions indésirables cutanées sévères ('severe cutaneous adverse reactions', SCARs)*

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) - 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'être fatals, ont été rapportés en association avec le pantoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8).

Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour détecter des 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 subaiguë*

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas peu fréquents de lupus érythémateux cutané subaiguë. Si des lésions se manifestent, particulièrement aux endroits exposés au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgie, le patient devrait chercher de l'aide médicale dès que possible et les professionnels de la santé devraient envisager d'arrêter le Pantoprazole Teva 20 mg. La survenue de lupus érythémateux cutané subaiguë après un traitement antérieur d'un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de lupus érythémateux cutané subaiguë 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 20 mg 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(s)

##### *Sodium*

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

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### *Médicaments dont la pharmacocinétique d'absorption est dépendante du pH*

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 facteur déterminant important de la biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

#### *Des inhibiteurs de la protéase du VIH*

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique tel que l'atazanavir en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Si la combinaison d'inhibiteurs de protéase du VIH avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée (par ex. la charge virale). Une dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne devrait pas être dépassée. Le dosage de l'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajusté.

#### *Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)*

Une administration concomitante de pantoprazole et de warfarine ou de phenprocoumone n'a pas influencé la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone ni l'International Normalised Ratio (INR). Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de manière concomitante des IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut entraîner des saignements anormaux, et même le décès. Les patients traités avec du pantoprazole et de la warfarine ou de la phenprocoumone peuvent nécessiter une surveillance pour détecter une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine.

### *Méthotrexate*

Lorsque le méthotrexate est administré à fortes doses (p. ex. 300 mg) en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à fortes doses, comme pour le traitement d'un cancer ou du psoriasis, un arrêt temporaire de pantoprazole peut être envisagé.

### *Autres études d'interactions*

Le pantoprazole est entièrement métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique consiste en une déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques incluent une oxydation par le CYP3A4.

Des études d'interactions réalisées avec des médicaments empruntant ces mêmes voies métaboliques, tels que la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine et un contraceptif oral à base de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol, n'ont révélé aucune interaction cliniquement significative.

Une interaction entre le pantoprazole et d'autres médicaments ou composés, qui sont métabolisés à l'aide du même système enzymatique, ne peut pas être exclue.

Les résultats issus d'une série d'études d'interactions démontrent que le pantoprazole n'a aucun effet sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (telles que la caféine et la théophylline), le CYP2C9 (telles que le piroxicam, le diclofénac et le naproxène), le CYP2D6 (telles que le métoprolol) et le CYP2E1 (telles que l'éthanol), ou qu'il n'interfère pas avec l'absorption de digoxine, liée à la glycoprotéine-p.

On n'a observé aucune interaction en cas d'administration concomitante d'antiacides.

Des études d'interactions ont également évalué l'administration concomitante de pantoprazole avec les antibiotiques pertinents (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

### *Médicaments qui inhibent ou induisent CYP2C19*

Les inhibiteurs du CYP2C19 comme la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients traités à long terme avec des doses élevées de pantoprazole, ou ceux présentant une insuffisance hépatique.

Les inducteurs enzymatiques influant sur 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.

### *Interactions du médicament sur les tests en laboratoire*

Des cas de résultats faux-positifs lors de certains tests de dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) dans l'urine ont été rapportés chez les patients recevant du pantoprazole. Une méthode alternative 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 issues de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

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 du pantoprazole 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/d'éviter le traitement par le pantoprazole doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, et du bénéfice du traitement par le pantoprazole chez la femme.

### Fertilité

Il n'y a aucune preuve de fertilité diminuée suite à l'administration du pantoprazole dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

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

Des réactions médicamenteuses indésirables telles que des étourdissements et des troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Si c'est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

### 4.8 Effets indésirables

#### Résumé du profil de sécurité

Environ 5 % des patients peuvent s'attendre à présenter des effets indésirables (EI).

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous mentionne les effets indésirables rapportés avec le pantoprazole, classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Il n'est pas possible d'appliquer cette convention pour tous les effets indésirables rapportés au cours de l'expérience post-marketing. Ils sont donc mentionnés comme étant de « fréquence indéterminée ».

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

Tableau 1. Effets indésirables rapportés avec le pantoprazole au cours des études cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe de systèmes d'organes					
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie Leucopénie Pancytopénie	
Affections du système			Hypersensibilité (incluant des		

<b>immunitaire</b>			réactions anaphylactiques et un choc anaphylactique)		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Hyperlipidémie et augmentation des taux de lipides (triglycérides, cholestérol) ; variations de poids		Hyponatrémie, Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), Hypocalcémie <sup>(1)</sup> ; Hypokaliémie <sup>(1)</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>		Troubles du sommeil	Dépression (et toutes les aggravations)	Désorientation (et toutes les aggravations)	Hallucination ; confusion (surtout chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées ; Étourdissements	Troubles du goût		Paresthésie
<b>Affections oculaires</b>			Troubles de la vision/vision floue		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; Nausées/vomissements ; Distension abdominale et ballonnement ; Constipation ; Sécheresse buccale ; Douleur et inconfort abdominal			Colite microscopique
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases ; $\gamma$ -GT)	Augmentation des taux de bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; ictère ; Insuffisance hépatocellulaire
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption cutanée/exanthème/éruption ; Prurit	Urticaire, Angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson ; Syndrome de Lyell (NET) ; Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), Erythème

					polymorphe ; Photosensibilité ; lupus érythémateux cutané subaiguë (voir rubrique 4.4) ;
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne (voir rubrique 4.4)	Arthralgies ; Myalgies		Spasmes musculaires <sup>(2)</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (avec possibilité d'évolution en insuffisance rénale)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			Gynécomastie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle ; Œdème périphérique		

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

(2) Spasme musculaire suite à des troubles électrolytiques

#### 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Surdosage

On ne connaît aucun symptôme de surdosage chez l'être humain.

Une exposition systémique allant jusqu'à 240 mg en administration intraveineuse sur 2 minutes ont été bien tolérées. Étant donné que le pantoprazole se lie largement aux protéines, il ne s'élimine pas facilement par dialyse.

En cas de surdosage s'accompagnant de signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation spécifique ne peut être émise à l'exception du 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 converti en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, c.-à-d. au stade final de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et agit sur la sécrétion acide tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, l'état asymptomatique s'obtient en 2 semaines. Comme avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub>, le traitement par pantoprazole réduit l'acidité dans l'estomac et augmente donc les taux de gastrine proportionnellement à la réduction de l'acidité. L'augmentation des taux de gastrine est réversible. Étant donné que le pantoprazole se lie à l'enzyme située en aval des récepteurs cellulaires, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que l'on administre le produit par voie orale ou intraveineuse.

### Effets pharmacodynamiques

Les valeurs de gastrine mesurées à jeun augmentent durant le traitement par pantoprazole. En cas d'utilisation à court terme, dans la plupart des cas, elles ne dépassent pas la limite supérieure de la normale. Pendant un traitement à long terme, les taux de gastrine doublent la plupart du temps. Une augmentation excessive ne survient néanmoins que dans des cas isolés. Par conséquent, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines spécifiques (ECL) de l'estomac s'observe dans une minorité de cas pendant un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, selon les études réalisées à ce jour, la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques constatée au cours des études animales (voir rubrique 5.3) n'a pas été observée chez l'être humain.

Sur base des résultats des études animales, il est impossible d'exclure totalement un effet d'un traitement à long terme, de plus d'un an, par pantoprazole sur les paramètres endocriniens de la thyroïde.

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 les concentrations plasmatiques maximales sont même atteintes après l'administration d'une seule dose orale de 20 mg. Des concentrations sériques maximales d'environ 1 à 1,5 µg/ml sont atteintes en moyenne 2,0 à 2,5 heures après l'administration.

La pharmacocinétique ne varie pas après une administration unique ou répétée. Dans l'intervalle des doses de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après une administration orale et intraveineuse.

La biodisponibilité résultant de la prise du comprimé était d'environ 77 %. La prise concomitante de nourriture n'a aucun effet sur l'ASC, les concentrations sériques maximales et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité du temps de latence augmente en cas de prise concomitante de nourriture.

### Distribution

Le taux de liaison du pantoprazole aux protéines sériques est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

### Biotransformation

La substance est presque exclusivement métabolisée dans le foie. La principale voie métabolique consiste en une déméthylation par le CYP2C19 suivie d'une sulfoconjugaion et les autres voies métaboliques incluent une oxydation par le CYP3A4.

### Elimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 heure et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Quelques sujets présentaient une élimination retardée. En raison de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, il n'existe aucune corrélation entre la demi-vie d'élimination et la durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la principale voie d'excrétion (environ 80 %) des métabolites du pantoprazole. Le reste s'élimine dans les selles. Tant au niveau du sérum que de l'urine, le métabolite principal est le déméthylpantoprazole, qui subit une sulfoconjugaion. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) 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 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 plasmiqque maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de pantoprazole.

#### *Insuffisance rénale*

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose de pantoprazole chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (y compris les patients dialysés). Comme c'est le cas chez les sujets sains, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole peuvent s'éliminer par dialyse. Même si le métabolite principal a une demi-vie modérément retardée (2 à 3 heures), l'excrétion reste rapide et il n'y a donc aucune accumulation.

#### *Insuffisance hépatique*

Même si la demi-vie augmentait jusqu'à 3 à 6 heures et si l'ASC était 3 à 5 fois plus élevée chez les patients ayant une cirrhose hépatique (classes A et B de *Child*), les concentrations sériques maximales n'étaient que 1,3 fois plus élevées par rapport aux sujets sains.

#### *Sujets âgés*

De même, la légère augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  observée chez les volontaires âgés par rapport aux sujets plus jeunes n'est pas cliniquement significative.

#### *Population pédiatrique*

Après l'administration de doses orales uniques de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, l'ASC et la  $C_{max}$  se situaient dans l'intervalle des valeurs correspondant à celles des adultes.

Après l'administration de doses i.v. uniques de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, aucune association significative n'a été constatée entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le

poids des enfants. L'ASC et le volume de distribution correspondaient aux données observées chez les adultes.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Au cours d'une étude de carcinogénicité de deux ans réalisée chez le rat, on a observé des néoplasmes neuroendocriniens. De plus, des papillomes des cellules squameuses ont été observés dans l'estomac antérieur des rats. Le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été soigneusement étudié, permettant de conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive des taux sériques de gastrine survenant chez le rat pendant un traitement chronique à doses élevées.

Au cours des études de deux ans réalisées chez des rongeurs, on a observé un nombre plus élevé de tumeurs hépatiques chez le rat et chez la souris femelle, ce qui a été interprété comme étant dû aux taux métaboliques élevés de pantoprazole dans le foie.

Une légère augmentation de transformations néoplasiques de la thyroïde a été observée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole au niveau de la dégradation de la thyroxine dans le foie du rat. Étant donné que la dose thérapeutique chez l'être humain est faible, on ne s'attend à la survenue d'aucun effet délétère sur la glande thyroïde.

Dans une étude de reproduction périnatale et post-natale des rats conçue pour évaluer le développement osseux, des signes de toxicité au niveau de la progéniture (mortalité, poids corporel moyen inférieur, gain de poids corporel moyen inférieur et croissance osseuse réduite) ont été observés au niveau des expositions ( $C_{max}$ ) environ 2 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 signalée que chez les rats avant sevrage (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui correspond, selon les estimations, aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de ce résultat pour la population pédiatrique n'est pas claire. Une précédente étude périnatale et post-natale chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a révélé aucun effet indésirable à 3 mg/kg par rapport à une faible dose de 5 mg/kg dans cette étude.

Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet tératogène. Le passage placentaire a été étudié chez le rat et augmentait avec l'avancement de la gestation. Par conséquent, les concentrations de pantoprazole chez le fœtus augmentent peu avant la naissance.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé :

Phosphate disodique  
Mannitol (E421)  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Hypromellose

Citrate de triéthyle  
Glycolate d'amidon sodique

**Enrobage:**

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)  
Citrate de triéthyle  
Oxyde de fer jaune (E172)

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

*Plaquette*  
3 ans.

*Pilulier en PEHD*  
Non ouvert : 3 ans.  
Après première ouverture : 100 jours.

**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**

Plaquette en OPA-Alu-PVC/Alu – dans des emballages de 7, 14, 15, 28, 30, 50x1, 56, 90, 98, 100 & 120 comprimés.  
Pilulier en PEHD et capuchon en polypropylène avec fermeture de sécurité enfant contenant un agent dessicatif, emballages de 14, 28 & 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d'élimination**

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 MARCHÉ**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Plaquette : BE390266  
Pilulier : BE390275

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11/04/2011

Date de dernier renouvellement : 05/10/2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

04/2024