

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazole Viatris 20 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 22,550 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté, équivalent à 20 mg de pantoprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimés pelliculés jaunes foncés, ovales, approximativement 4,3 mm x 8,4 mm, biconvexes, sans inscription sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus
Reflux gastro-oesophagien symptomatique.

Pour le traitement à long terme et la prévention des récurrences d'oesophagite par reflux gastro-oesophagien.

Chez l'adulte

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée

Chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus

Reflux gastro-oesophagien symptomatique

La dose orale recommandée est d'un comprimé gastro-résistant de Pantoprazole Viatris 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récurrence des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de 20 mg une fois par jour, en fonction des besoins. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.

Traitement à long terme et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-oesophagien

Pour le traitement à long terme, la dose d'entretien est d'un comprimé gastro-résistant de Pantoprazole Viatris 20 mg par jour, avec une augmentation à 40 mg par jour en cas de récurrence.

Des comprimés de Pantoprazole Viatris 40 mg peuvent être utilisés dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut être ramenée à 20 mg par jour de pantoprazole.

Chez l'adulte

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS

La dose orale recommandée est d'un comprimé gastro-résistant de Pantoprazole Viatris 20 mg par jour.

Populations particulières

Population pédiatrique de moins de 12 ans

L'utilisation de pantoprazole n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole ne peut pas être dépassée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet atteint d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

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

Mode d'administration

Usage oral.

Les comprimés ne peuvent être ni mâchés ni écrasés ; ils doivent être avalés entiers, avec un peu d'eau, environ 1 heure avant un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, un bilan des enzymes hépatiques devra être réalisé régulièrement pendant le traitement avec du pantoprazole notamment en cas de traitement au long cours. En cas d'élévation de celles-ci, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.2).

Co-administration avec des AINS

L'administration de Pantoprazole Viatris 20 mg comme traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée aux patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et qui présentent un risque accru de développer des complications gastro-intestinales.

Le risque accru doit être évalué en fonction de facteurs de risque individuels tels que l'âge (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive haute.

Cancer gastrique

La réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les symptômes de cancer gastrique et retarder le diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Co-administration avec des inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend d'un pH gastrique acide, comme l'atazanavir, est déconseillée en raison d'une diminution significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

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 ou si des symptômes cliniques respectifs sont observés.

Traitement à long terme

Dans le cadre du traitement au long cours, en particulier lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance clinique régulière.

Infections gastro-intestinales causées par des bactéries

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

Une hypomagnésémie sévère a rarement été rapportée chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole, pendant au moins 3 mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements, et arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent débuter de manière insidieuse et être négligées. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir section 4.8). Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie (et de l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à une hypomagnésémie) s'est améliorée après la recharge en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients dont on prévoit qu'ils seront sous traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (par ex., les diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et pendant des périodes prolongées (> 1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, surtout chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie 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 ils doivent prendre une quantité appropriée 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 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 Viatris. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par pantoprazole 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.

Sodium

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

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

Médicaments dont l'absorption est pH-dépendante

En raison de l'inhibition importante et durable de la sécrétion d'acide gastrique, le pantoprazole peut interférer dans l'absorption de médicaments dont la biodisponibilité orale est grandement déterminée par le pH gastrique, comme certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments comme l'erlotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

La co-administration de pantoprazole avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend d'un pH gastrique acide, comme l'atazanavir, est déconseillée en raison d'une diminution significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Si l'association d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée inévitable, une surveillance clinique étroite (p. ex. charge virale) est recommandée. Une dose de pantoprazole de 20 mg par jour ne doit pas être dépassée. La posologie de l'inhibiteur de la protéase du VIH peut devoir être adaptée.

Anticoagulants dérivés de coumarine (phenprocoumone ou warfarine)

L'administration concomitante de pantoprazole et de warfarine ou de phenprocoumone n'a pas influencé la pharmacocinétique de la warfarine ou de la phenprocoumone ni le rapport

international normalisé (International Normalised Ratio (INR)). Cependant, on a rapporté une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine chez des patients qui recevaient simultanément 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, voire le décès. Chez les patients traités par pantoprazole et warfarine ou phenprocoumone, il peut s'avérer nécessaire de surveiller une éventuelle augmentation de l'INR et du temps de prothrombine.

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'interaction

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études d'interaction portant sur des médicaments métabolisés par ces voies métaboliques, notamment la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, phénytoïne et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Une interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments simples ou composés métabolisés par le même système enzymatique ne peut être exclue.

Les résultats d'une série d'études d'interactions ont démontré que le pantoprazole n'influe pas sur les substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine ou la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac ou le naproxène), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

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

Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée.

Médicaments qui inhibent ou induisent le CYP2C19 :

Les inhibiteurs du CYP2C19, tels que la fluvoxamine, pourraient augmenter l'exposition systémique du pantoprazole. Une diminution de la dose peut être envisagée chez les patients sous traitement prolongé par de fortes doses de pantoprazole, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les inducteurs enzymatiques qui exercent un effet sur le CYP2C19 et le CYP3A4, tels que la rifampicine et le millepertuis, peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPP qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

Interactions avec 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 de confirmation doit être envisagée pour confirmer les résultats positifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né du pantoprazole.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de pantoprazole 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 chez l'être humain, mais un 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, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par pantoprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Des études précliniques chez l'animal n'ont pas révélé une altération de la fertilité après l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

Le pantoprazole peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

4.8 Effets indésirables

Environ 5% des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables rapportés avec le pantoprazole, classés selon la classification de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour tous les effets indésirables rapportés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité au sein de chaque groupe de fréquence.

Tableau 1. Effets indésirables avec le pantoprazole dans des études cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence Classe système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections hématologiqu es et du système lymphatique			Agranulocyto se	Thrombocyt opénie; Leucopénie, pancytopéni e	
Affections du système immunitaire			Hypersensibil ité (incluant des réactions anaphylactiq ues, et choc anaphylactiq ue)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémi es et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol); Changement s de poids		Hyponatrémie ; Hypomagnésé mie (voir rubrique 4.4), Hypocalcémie ⁽¹⁾ Hypokaliémie ⁽¹⁾
Affections psychiatrique s		Sommeil perturbé	Dépression (et toutes les aggravations)	Désorientati on (et toutes les aggravation s)	Hallucination; Confusion (en particulier chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes, si préexistants)
Affections du système nerveux		Maux de tête; Vertiges	Troubles de goût		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles de la vision / vision floue		

Fréquence Classe système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée; Nausées / vomissements; Distension abdominale et ballonnement; Constipation; Bouche sèche; Douleurs abdominales et inconfort			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques (transaminases, gamma GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; Ictère ; Insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash / exanthème / éruption; Prurit	Urticaire; Angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson; Syndrome de Lyell (NET); Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS); Erythème polymorphe ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4); Photosensibilité

Fréquence Classe système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	Arthralgies; Myalgies		Spasmes musculaires à cause d'un déséquilibre électrolytique
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (pouvant entraîner une insuffisance rénale)
Affections 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; Oedème périphérique		

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

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'est connu chez l'homme.

Des doses allant jusqu'à 240 mg par voie intraveineuse (IV) ont été administrées en 2 min et ont été bien tolérées. Compte tenu de sa forte liaison aux protéines, le pantoprazole n'est 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 liés à des problèmes d'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.

Effets pharmacodynamiques

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H^+/K^+ -ATPase, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H_2 , le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Efficacité et sécurité clinique

Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (voir rubrique 5.3), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques tels que décrit chez l'animal n'a pas été observée chez l'être humain.

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.

Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après une dose orale unique de 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne après 2,0h - 2,5h et elles sont de l'ordre de 1 - 1,5 µg/ml; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. 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 biodisponibilité absolue des comprimés est d'environ 77%. La prise concomitante de nourriture n'affecte pas l'ASC ni la concentration sérique maximale, et donc pas non plus la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Distribution

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

Biotransformation

La substance est presque exclusivement métabolisée par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs lents

Environ 3 % de la population européenne ne possède pas d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle. Chez ces individus, appelés métaboliseurs lents, il est probable que la voie de métabolisation principale du pantoprazole soit celle du CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'ASC est près de 6 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont augmentées d'environ 60 %. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie du pantoprazole.

Insuffisance rénale

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 du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal

métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique (classes A et B de la classification 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.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Population pédiatrique

Après administration de doses orales uniques de 20 ou 40 mg de pantoprazole, on constate chez des enfants âgés de 5 à 16 ans, des valeurs proches de celles de chez l'adulte pour l'AUC et le C_{max} .

L'administration I.V. de doses uniques de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, ne permet pas de conclure à une corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. Les valeurs d'ASC et de volume de distribution sont conformes aux données chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

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

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

fertilité ou d'effet tératogène.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Carbonate de sodium (E500)

Mannitol (E421)

Crospovidone

Povidone (K90)

Stéarate de calcium

Enrobage gastro-résistant

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)

Laurylsulfate de sodium

Polysorbate 80 (E433)

Triéthylcitrate (E1505)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Flacons HDPE : à conserver 100 jours après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes : Pas de conditions particulières de conservation.

Plaquettes en PVC/PE/PVdC : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Flacons HDPE : Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La présentation flacon en HDPE comporte un flacon en HDPE blanc à goulot arrondi doté d'un capuchon à visser en polypropylène (PP) blanc opaque avec revêtement de scellage par induction. Le flacon contient aussi une cartouche de dessiccant (gel de silice) ou un sachet contenant du gel de silice et du charbon activé, qui protège les comprimés de l'humidité.

Plaquettes en aluminium avec ou sans couche dessiccante, emballées dans des boîtes en carton.

Plaquettes en PVC/PE/PVdC avec film d'opercule en aluminium, emballé dans des boîtes en cartons.

Flacons: présentations de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 et 250 comprimés.

Plaquettes de 7, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96 et 98 comprimés.

Plaquettes en PVC/PE/PVdC : 7, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 56, 70, 70 x 1, 96 et 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

Flacon HDPE : BE384106

Plaquettes : BE384097

Plaquettes en PVC/PE/PVdC : BE663381

LU :

2011050049

- 0608131: 1*7 cpr.ss blist.
- 0608144: 1*14 cpr.ss blist.
- 0608158: 1*28 cpr.ss blist.
- 0608161: 1*56 cpr.ss blist.
- 0608175: 1*96 cpr.ss blist.
- 0608189: 1*30 cpr. (fl.)
- 0608192: 1*50 cpr. (fl.)
- 0608208: 1*60 cpr. (fl.)
- 0608211: 1*90 cpr. (fl.)
- 0608225: 1*100 cpr. (fl.)
- 0608239: 1*250 cpr. (fl.)
- 0685211: 1*30 cpr.ss blist.
- 0685224: 1*98 cpr.ss blist.
- 0685238: 1*14 cpr. (fl.)
- 0685241: 1*28 cpr. (fl.)
- 0685255: 1*56 cpr. (fl.)
- 0685269: 1*98 cpr. (fl.)

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

Date de première autorisation : 31/01/2011

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 25/09/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2024

Date d'approbation du texte : 08/2024