

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazole EG 20 mg comprimés gastro-résistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient:

20 mg de pantoprazole (équivalent à 22,6 mg de pantoprazole sodium sesquihydrate)

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé gastro-résistant contient 38,425 mg de maltitol, 0,345 mg de lécithine (dérivée de l'huile de soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé jaune, ovale.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Pour le traitement des formes légères de reflux gastro-œsophagien et des symptômes associés (par exemple, brûlures rétrosternales, régurgitation acide, douleur à la déglutition).
- Pour le traitement à long terme et la prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux.
- Prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) non-sélectifs chez les patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS (cf. rubrique 4.4).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus*

##### Reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose orale recommandée est d'un comprimé de **Pantoprazole EG 20 mg** par jour. Le soulagement des symptômes est généralement obtenu en 2-4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, le soulagement des symptômes sera normalement obtenu endéans 4 semaines supplémentaires de traitement.

Lorsque le soulagement des symptômes a été obtenu, la réapparition des symptômes peut être contrôlée en recourant à un traitement à la demande par 20 mg une fois par jour, en prenant un comprimé lorsque c'est nécessaire. Si un contrôle adéquat des symptômes ne peut être maintenu par le traitement à la demande, le passage à un traitement continu peut être envisagé.

##### Prise en charge à long terme et prévention de la rechute dans l'œsophagite par reflux

Pour la prise en charge à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé de **Pantoprazole EG 20 mg** par jour est recommandée, en augmentant à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de rechute.

Pour obtenir cette posologie, **Pantoprazole EG 40 mg** est disponible. Après guérison de l'épisode de récurrence, la dose peut à nouveau être réduite à 20 mg de pantoprazole.

*Adultes*

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

La dose orale recommandée est d'un comprimé de **Pantoprazole EG 20 mg** par jour.

Populations particulières

*Patients atteints d'insuffisance hépatique*

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

*Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

*Sujet âgé*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*

L'utilisation de **Pantoprazole EG 20 mg** n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans en raison des données de sécurité et d'efficacité limitées dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés ne doivent être ni mastiqués, ni écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau, 1 heure avant un repas.

**4.3 Contre-indications**

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

Pantoprazole EG 20 mg contient de la lécithine de soja et ne doit pas être utilisé chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja.

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques devront être contrôlés régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, en particulier lors d'un traitement de longue durée. En cas d'élévation des enzymes hépatiques, le traitement devra être interrompu (voir rubrique 4.2).

Administration concomitante d'AINS

L'utilisation d'une dose de 20 mg de pantoprazole pour la prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit se limiter aux patients nécessitant un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué en fonction des facteurs de risque individuels, p. ex. un âge avancé (> 65 ans), des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal ou d'hémorragie gastro-intestinale haute.

Tumeur maligne gastrique

La réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les signes d'une tumeur maligne gastrique et en retarder ainsi le diagnostic. En présence de tout symptôme évocateur (p. ex. perte de poids involontaire significative, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse, anémie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, le diagnostic de tumeur maligne doit être exclu.

La réalisation d'examens complémentaires doit être envisagée si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat.

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

L'administration concomitante de pantoprazole n'est pas recommandée avec les inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intra-gastrique acide tels que l'atazanavir, en raison d'une réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

#### Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Comme tous les médicaments antiacides, le pantoprazole peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou l'achlorhydrie. Il faut en tenir compte chez les patients ayant des réserves corporelles réduites de vitamine B12 ou présentant des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B12 au cours d'un traitement à long terme ou si des symptômes cliniques sont observés.

#### Traitement à long terme

Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance clinique 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 telles que Salmonella et Campylobacter ou C. difficile.

#### Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez les patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas un an, avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme le pantoprazole. Des réactions graves de l'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent se produire, pouvant commencer insidieusement 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'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à une hypomagnésémie).

Pour les patients susceptibles d'être traités au long cours ou dans le cadre de l'association des IPP à la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer une hypomagnésémie (p. ex. les diurétiques), des professionnels de soin doivent envisager de mesurer les niveaux de magnésium, avant l'initiation du traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

#### Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier utilisés à fortes doses et dans le cadre d'un traitement au long cours (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement 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 en accord avec les recommandations cliniques actuelles et doivent avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

#### Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très peu fréquents de LECS. En cas d'apparition de lésions, en particulier au niveau de zones cutanées exposées au soleil et si ces lésions s'accompagnent d'arthralgies, le patient doit consulter rapidement un médecin et le professionnel de santé doit envisager l'arrêt du traitement par pantoprazole. La survenue d'un LECS après un traitement antérieur 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 des tests de laboratoire*

## Résumé des caractéristiques du produit

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 EG 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.

### Excipients

Ce médicament contient du maltitol. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares à type d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

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 dépend du pH

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption de médicaments lorsque le pH gastrique est un paramètre déterminant important pour la biodisponibilité, p. ex. certains antifongiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

### Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole n'est pas recommandée avec les inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intra-gastrique acide tels que l'atazanavir, en raison d'une réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Si l'on estime que l'association d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est inévitable, il est recommandé d'appliquer une surveillance clinique étroite (p. ex. charge virale). Une dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'inhibiteur de la protéase du VIH.

### Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

L'administration concomitante de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a induit aucune modification de la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone ni de l'INR. Néanmoins, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été signalés chez des patients recevant un traitement concomitant par IPP et warfarine ou phenprocoumone. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut conduire à des saignements anormaux et même au décès. Les patients traités par pantoprazole et warfarine ou phenprocoumone peuvent nécessiter une surveillance en vue de détecter une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine.

### Méthotrexate

Il a été rapporté que l'utilisation concomitante de doses élevées de méthotrexate (p. ex. 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons augmentait les concentrations de méthotrexate chez certains patients. Par conséquent, dans les situations où des doses élevées de méthotrexate sont utilisées, par exemple en cas de cancer et de psoriasis, un arrêt temporaire de pantoprazole doit éventuellement être pris en considération.

### Autres études d'interactions

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

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

## Résumé des caractéristiques du produit

Il est impossible d'exclure l'existence d'une interaction entre le pantoprazole et d'autres médicaments ou composés métabolisés par l'intermédiaire du même système enzymatique.

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

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

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

### Médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C19

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine pourraient augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients recevant un traitement à long terme par des doses élevées de pantoprazole, ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les inducteurs enzymatiques du CYP2C19 et du CYP3A4 tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire une réduction des concentrations plasmatiques des IPP métabolisés par l'intermédiaire de ces systèmes enzymatiques.

## 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 EG pendant la grossesse.

### Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passe dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de pantoprazole dans le lait maternel mais une excrétion dans le lait maternel a été mentionnée. Un risque pour les nouveau-nés /nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Pantoprazole EG en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Au cours des études réalisées chez l'animal, aucun élément n'a indiqué une altération de la fertilité secondaire à l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

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

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

## 4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant:

Résumé des caractéristiques du produit

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); 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 ».

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	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classes de systèmes d'organes					
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie; leucopénie; pancytopenie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (dont réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et augmentation de lipides (triglycérides, cholestérol); Modification du poids		Hyponatrémie Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), Hypocalcémie <sup>(1)</sup> , Hypokaliémie <sup>(1)</sup>
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et toutes les aggravations)	Désorientation (et toutes les aggravations)	Hallucinations, Confusion (en particulier chez les patients prédisposés ainsi que l'aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux		Céphalées, Etourdissements	Troubles du goût		Paresthésies
Affection oculaires			Troubles de la vision/vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée, Nausées/vomissements, Distension abdominale et ballonnement, Constipation,			Colite microscopique

Résumé des caractéristiques du produit

		Sécheresse buccale, Douleur et gêne abdominales			
Affections hépatobiliaires		Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases, $\gamma$ -GT)	Augmentation de la bilirubinémie		Lésions hépatocellulaires, Ictère, Insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée/exanthème/éruption Prurit	Urticaire; angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell, Erythème polymorphe, Photosensibilité, Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	Arthralgies, Myalgies		Spasmes musculaires <sup>(2)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulo-interstitielle (avec une éventuelle évolution vers l'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; œdème périphérique		

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

(2) Spasmes musculaires secondaires à des troubles électrolytiques

Déclaration des effets indésirables suspectés

## Résumé des caractéristiques du produit

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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Surdosage**

Les symptômes du surdosage chez l'homme sont inconnus.

Une exposition systémique à une dose allant jusqu'à 240 mg administrée par voie intraveineuse durant 2 minutes a été bien tolérée.

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: inhibiteurs de la pompe à protons

Code ATC: A02B C02

#### Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion d'acide 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'est-à-dire l'étape finale de la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et influe sur la sécrétion acide tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons et inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub>, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité gastrique et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la baisse de l'acidité. L'augmentation de gastrine est réversible. Comme le pantoprazole se lie à l'enzyme en position distale par rapport au récepteur cellulaire, la substance agit sur la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine et gastrine). L'effet est identique que le produit soit administré orale ou par voie intraveineuse.

#### Effets pharmacodynamiques

La concentration de gastrine à jeun est augmentée par le pantoprazole. En cas d'utilisation à court terme, elle ne dépasse pas, dans la plupart des cas, la limite supérieure de la normale. Pendant le traitement à long terme, les taux de gastrine sont doublés dans la majorité des cas. Une augmentation excessive peut cependant se produire dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines spécifiques (ECL) dans l'estomac est observée dans une minorité des cas pendant le traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, selon les études conduites à ce jour (cf. rubrique 5.3), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques peut être exclue chez l'homme.

Selon les résultats des études animales, la possibilité d'une influence du traitement à long terme, pendant plus d'un an, par pantoprazole sur les paramètres endocriniens thyroïdiens ne peut être exclue.

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 la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 11,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration ; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.

Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %. L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

### Distribution

La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0.15 l/kg.

### Biotransformation

Le principe actif est presque exclusivement métabolisé 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.

### *Insuffisance rénale*

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez les sujets sains, la demi-vie 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 - 3h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

#### *Insuffisance hépatique*

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 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), 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 les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes n'a aucune incidence clinique.

#### *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, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  se situaient dans l'intervalle des valeurs correspondantes chez les adultes.

Après l'administration de doses IV 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 patients. L'ASC et le volume de distribution concordaient avec les valeurs 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 de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Lors de l'étude de carcinogénicité sur deux ans chez le rat, des néoplasies neuroendocriniennes ont été observées. En outre, des papillomes à cellules squameuses ont été identifiés dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme responsable de la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a fait l'objet d'études approfondies qui permettent de conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'augmentation massive des taux sériques de gastrine survenant chez le rat au cours du traitement chronique. Lors des études sur deux ans chez les rongeurs, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et la souris femelle et a été imputé au taux métabolique élevé dans le foie.

Dans une étude de reproduction péripostnatale 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 péripostnatale 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.

Une légère augmentation des modifications néoplasiques de la thyroïde a été mise en évidence dans le groupe de rats recevant la dose maximale (200 mg/kg). La survenue de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole de la dégradation de la thyroxine dans le foie du rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet indésirable sur la glande thyroïde n'est prévisible.

Les études n'ont mis en évidence ni altération de la fertilité, ni effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semblait augmenter au fur et à mesure de l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est augmentée peu avant la naissance.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### *Noyau du comprimé*

maltitol (E 965)  
crospovidone type B  
carmellose sodique  
carbonate de sodium (E 500)  
stéarate de calcium

#### *Pelliculage du comprimé*

alcool polyvinylique  
talc (E 553b)  
dioxyde de titane (E 171)  
macrogol 3350  
lécithine de soja (E 322)  
oxyde de fer jaune (E 172)  
carbonate de sodium (E 500)  
copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)  
citrate de triéthyle (E 1505)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

Pour les plaquettes Alu-Alu: 5 ans.  
Pour les flacons HDPE: 5 ans.

Après la première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les trois 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

Plaquettes Alu-Alu.

Flacons HDPE avec fermeture PP et dessiccatif.

#### Tailles des conditionnements:

2 (kit de départ), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) comprimés **gastro-résistants (plaquettes)**.  
2 (kit de départ), 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 126, 140, 140 (10x14) (5x28), 154, 196, 280 (20x14) (10x28), 500, 700 (5x140) comprimés **gastro-résistants (flacons HDPE)**.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Résumé des caractéristiques du produit

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE321167 (plaquette)  
BE321176 (flacon)

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

Date de première autorisation: 08/08/2008  
Date de renouvellement de l'autorisation: 07/2016

**10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 04/2023  
Date de mise à jour du texte: 04/2023