

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PANTOPRAZOLE VIATRIS 20 mg, comprimé gastro-résistant**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 22,55 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 jaune foncé, ovales, approximativement 4,3 mm x 8,4 mm, biconvexes, et sans marquage de chaque côté.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Reflux gastro-?sophagien symptomatique.

Pour le traitement à long terme et la prévention des récives d'?'sophagite par reflux gastro-?'sophagien.

Adultes

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 recommandée

#### Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Reflux gastro-?'sophagien 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 récive des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de PANTOPRAZOLE VIATRIS 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 récives des ?sophagites par reflux gastro-?'sophagien

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

PANTOPRAZOLE VIATRIS 40 mg peut être utilisé dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut à nouveau être ramenée à 20 mg de pantoprazole.

Adultes

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs 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, âgée de moins de 12 ans

L'utilisation de PANTOPRAZOLE VIATRIS 20 mg n'est pas recommandée chez les enfants 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 journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (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).

Sujet âgé

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

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés mais avalés entiers une heure avant un repas, avec un peu d'eau.

### **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 atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.2).

### Administration concomitante d'AINS

L'utilisation de PANTOPRAZOLE VIATRIS 20 mg pour la prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée à des

patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer des complications gastro-intestinales.

Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risques individuels tels que l'âge avancé (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive haute.

### **Tumeur gastrique maligne**

La réponse symptomatique à un traitement par pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et en retarder son 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.

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

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique (tel que l'atazanavir), n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (voir rubrique 4.5).

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

Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie.

Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> lors de traitement au long cours 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 mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que Salmonella, Campylobacter ou C. difficile.

### **Hypomagnésémie**

Des cas d'hypomagnésémie sévères ont été rarement rapportés chez les patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme le pantoprazole depuis au moins trois mois et, dans la plupart des cas, depuis un an. Des symptômes graves d'hypomagnésémie, tels que fatigue, tétanie, délires, convulsions, vertiges et trouble ventriculaire du rythme cardiaque, peuvent survenir mais leur survenue peut aussi être progressive et ils peuvent passer inaperçus. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients concernés, l'hypomagnésémie (et l'hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie) peut être améliorée par une supplémentation en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients nécessitant un traitement prolongé avec un IPP ou prenant un IPP et de la digoxine ou d'autres médicaments pouvant provoquer une hypomagnésémie (par exemple, un

diurétique), le professionnel de santé doit prévoir de mesurer le taux de magnésium avant d'initier le traitement par IPP et ensuite de façon régulière pendant toute la durée du traitement.

### **Fractures osseuses**

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier lorsqu'ils sont administrés à doses élevées et sur une longue période (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fracture de la hanche, du poignet et du rachis, principalement chez les personnes âgées ou chez les personnes présentant des facteurs de risque connus. Des études observationnelles suggèrent une augmentation du risque global de fracture de 10 à 40 % en lien avec les IPP. D'autres facteurs de risque pourraient toutefois intervenir dans cette augmentation. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être traités selon les recommandations officielles en vigueur et doivent recevoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

### **Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)**

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), 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'entraîner le décès, ont été rapportées en association avec le pantoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour détecter d'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.

Ce médicament 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 avec absorption pH-dépendante**

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 élément

déterminant de leur biodisponibilité orale, comme certains antifongiques azolés, tel 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 et d'inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH gastrique, tel que l'atazanavir, n'est pas recommandée, car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (voir rubrique 4.4).

Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple, une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.

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

L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou 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 un IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone de manière concomitante. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. Chez les patients traités simultanément par le pantoprazole et la warfarine ou la phenprocoumone, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé.

### **Méthotrexate**

Une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients lors de l'utilisation concomitante de fortes doses de méthotrexate (par exemple, 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, par exemple dans le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire du traitement par le pantoprazole doit être envisagé.

### **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 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 spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, la phénytoïne et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinyl?stradiol.

L'interaction du pantoprazole avec d'autres médicaments 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 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 inhibant ou induisant le CYP2C19

Les inhibiteurs du CYP2C19 tels que la fluvoxamine peuvent augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Pour les patients suivant un traitement par pantoprazole au long cours à de fortes doses, ou pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, une réduction de la dose peut être envisagée.

Les inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4, comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPP, qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

### **Interférence du médicament avec les tests de laboratoire**

Des cas de résultats faux positifs lors de certains tests de dépistages urinaires de tétrahydrocannabinol (THC) 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 1 000 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 du pantoprazole pendant la grossesse.

### **Allaitement**

Des études 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 d'arrêter/s'abstenir du traitement par pantoprazole doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par pantoprazole pour la femme.

### **Fertilité**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à 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. Des effets indésirables, tels que sensations vertigineuses et troubles visuels, peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effet indésirable 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 (EI).

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

Très fréquents (? 1/10) ; fréquents (? 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (? 1/1 000 à < 1/100) ; rares (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence. Par conséquent, ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation.

| Fréquence<br>Classe<br>système-<br>organe                    | Fréquents  | Peu fréquents   | Rares   | Très rares                                     | Fréquence<br>indéterminée   |
|--|--|---|---|--|---|
| Affections<br>hématologiques<br>et du système<br>lymphatique |  |   | Agranulocytose  | Thrombopénie<br>; leucopénie ;<br>pancytopénie |   |
| Affections du<br>système<br>immunitaire                      |  |   | Hypersensibilité<br>(y compris<br>réactions<br>anaphylactiques<br>et choc<br>anaphylactique)                    |  |   |
| Troubles du<br>métabolisme et<br>de la nutrition             |  |   | Hyperlipidémies<br>et augmentation<br>des lipides<br>(triglycérides,<br>cholestérol) ;<br>variation de<br>poids |  | Hyponatrémie ;<br>hypomagnésémie<br>(voir rubrique 4.4)<br>; hypocalcémie <sup>(1)</sup><br>; hypokaliémie <sup>(1)</sup>   |
| Affections<br>psychiatriques                                 |  | Troubles du sommeil   | Dépression (et<br>autres<br>aggravations)   | Désorientation<br>(et autres<br>aggravations)  | Hallucinations ;<br>confusion (en<br>particulier chez<br>les patients<br>prédisposés,<br>ainsi que<br>l'aggravation de<br>ces symptômes<br>lorsqu'ils sont<br>préexistants) |
| Affections du<br>système<br>nerveux                          |  | Céphalées ; vertiges  | Trouble du goût   |  | Paresthésie   |
| Affections<br>oculaires                                      |  |   | Troubles de la<br>vue/vision floue  |  |   |
| Affections<br>gastro-<br>intestinales                        | Polypes<br>des<br>glandes<br>fundiques<br>(bénins) | Diarrhée ;<br>nausées/vomissements ;<br>distension abdominale et<br>ballonnements ;<br>constipation ; sécheresse<br>de la bouche ; douleur et<br>gêne abdominales |   |  | Colite<br>microscopique   |
| Affections<br>hépatobiliaires                                |  | Élévations des enzymes<br>hépatiques<br>(transaminases, ?-GT)   | Augmentation<br>de la bilirubine  |  | Lésion<br>hépatocellulaire ;<br>ictère ;<br>insuffisance<br>hépatocellulaire  |

|   |  |  |   |  |   |
|---|--|--|---|--|---|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           |  | Rash cutané/exanthème/éruption ; prurit                            | Urticaire ; angio?dème                                      |  | Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell (NET) ; réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ; érythème polymorphe ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) ; photosensibilité |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif |  | Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis (voir rubrique 4.4) | Arthralgies ; myalgies                                      |  | Contractures musculaires dues à des troubles électrolytiques  |
| Affections du rein et des voies urinaires               |  |  |   |  | Néphrite tubulo? interstitielle (NTI) (avec une possible évolution en insuffisance rénale)  |
| Affections des fonctions reproductives et du sein       |  |  | Gynécomastie  |  |   |
| Troubles généraux et anomalies du site d'administration |  | Asthénie, fatigue et malaise                                       | Élévation de la température corporelle ; ?dème périphérique |  |   |

(1) L'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie peuvent être liées 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

### **4.9. Surdosage**

Les symptômes de surdosage chez l'Homme ne sont pas connus.

Des doses administrées par voie injectable atteignant 240 mg en 2 minutes ont été bien tolérées. Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément 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 : antiacides, 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 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 a une action distale aux niveaux des récepteurs, 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, l'augmentation n'est excessive 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 décrits 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 dès la première dose orale de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 1 ? 1,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration. Ces valeurs restent constantes après administrations répétées.

La pharmacocinétique ne varie pas après une administration unique ou une 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 des comprimés est d'environ 77 %. La prise concomitante de nourriture n'affecte pas l'ASC, ni la concentration sérique maximale, et donc la biodisponibilité. Seule la variabilité du délai d'absorption est augmentée par les repas.

## **Distribution**

La liaison aux protéines sériques de pantoprazole est d'environ 98 %. 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 fèces. Le métabolite principal retrouvé à la fois dans le sérum 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 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 de pantoprazole, l'aire sous la courbe était approximativement 6 fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique moyenne augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie 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 le sujet sain, 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 (2-3 h), 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.

Sujet âgé

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 orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{\max}$  se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV d'une dose unique de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées 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 neuroendocriniennes. 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 de tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme étant 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.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Noyau : carbonate de sodium (E500), mannitol (E421), crospovidone, povidone (K90), stéarate de calcium.

Composition de l'enrobage gastro-résistant :

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), laurylsulfate de sodium, polysorbate 80 (E433), triéthylcitrate (E1505).

Composition du 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.

Flacon (PEHD) : À conserver 100 jours après la première ouverture.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Films thermosoudés :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Plaquettes (PVC/PE/PVDC) :

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Flacons (PEHD) :

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon (PEHD) blanc, à ouverture circulaire et opercule scellé par induction, muni d'un bouchon à vis en polypropylène (PP) blanc opaque. Le flacon contient une cartouche de dessiccant (gel de silice) ou un sachet de dessiccant « 2 en 1 » (gel de silice et charbon actif).

Films (Aluminium/Aluminium) avec ou sans dessiccant dans une boîte en carton.

Plaquettes (PVC/PE/PVDC) avec films (Aluminium) dans une boîte en carton.

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

Films thermosoudés : 7, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 56, 56x1, 70, 70x1, 96, 98 comprimés.

Plaquettes (PVC/PE/PVDC) : 7, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 56, 70, 70x1, 96, 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

### VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 416 572 6 9 : 7 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 416 573 2 0 : 14 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 416 574 9 8 : 28 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 697 5 9 : 30 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 416 575 5 9 : 56 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 331 7 0 : 70 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 579 697 2 1 : 96 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 584 897 6 1 : 98 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 680 5 9 : 14 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 681 1 0 : 28 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 416 576 1 0 : 30 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 416 577 8 8 : 50 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 682 8 8 : 56 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 416 578 4 9 : 60 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 698 9 9 : 90 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 584 895 3 2 : 98 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 699 5 0 : 100 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 700 3 1 : 250 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 278 003 1 3 : 7 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 004 8 1 : 14 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).

- 34009 278 005 4 2 : 28 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 006 0 3 : 30 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 007 7 1 : 56 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 331 8 7 : 70 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 361 6 5 : 96 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 362 2 6 : 98 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 331 9 4 : 7 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 332 0 0 : 7 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 332 1 7 : 14 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 332 3 1 : 14 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 259 6 3 : 28 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 350 3 0 : 28 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 303 055 5 3 : 56 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 303 055 7 7 : 56 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 333 4 7 : 70 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 333 5 4 : 70 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 332 4 8 : 14 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 332 5 5 : 28 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».

- 34009 301 332 6 2 : 30 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 332 7 9 : 50 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 332 8 6 : 56 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 332 9 3 : 60 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 333 0 9 : 90 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 333 1 6 : 98 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 333 2 3 : 100 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 333 3 0 : 250 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 303 022 6 2 : 7 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 022 7 9 : 14 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 022 8 6 : 14x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 022 9 3 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 0 9 : 28x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 1 6 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 2 3 : 56 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 551 039 2 9 : 70 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 551 039 3 6 : 70x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 551 039 4 3 : 96 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 551 039 5 0 : 98 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II