

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PANTOPRAZOLE VIATRIS 40 mg, comprimé gastro-résistant**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 45,10 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté, équivalent à 40 mg de pantoprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimés jaune banane, ovales, approximativement 5,7 mm x 11,6 mm, biconvexes, sans marquage de chaque côté.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

?sophagite par reflux gastro-?sophagien.

Adultes

- Éradication de *Helicobacter pylori* (H. Pylori) en association à une bithérapie antibiotique appropriée chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection à H. pylori.
- Ulcère gastrique et duodéal.
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie recommandée

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

?sophagite par reflux gastro-?sophagien

Un comprimé de PANTOPRAZOLE VIATRIS 40 mg par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés de PANTOPRAZOLE VIATRIS par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des lésions d'?sophagite. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires

## Adultes

### Éradication de *H. pylori* en association à deux antibiotiques appropriés

Chez les patients atteints d'ulcères gastriques et duodénaux dus à *Helicobacter pylori*, l'éradication du germe nécessite de recourir à une association thérapeutique. Il faut tenir compte des directives officielles locales (par exemple, recommandations nationales) concernant la résistance bactérienne ainsi que le bon usage et la prescription des agents antibactériens. En fonction du schéma de résistance, les associations suivantes peuvent être recommandées pour l'éradication de *H. Pylori* :

- a) un comprimé de Pantoprazole deux fois par jour  
+ 1 000 mg d'amoxicilline deux fois par jour  
+ 500 mg de clarithromycine deux fois par jour
- b) un comprimé de Pantoprazole deux fois par jour  
+ 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)  
+ 250 à 500 mg de clarithromycine deux fois par jour
- c) un comprimé de Pantoprazole deux fois par jour  
+ 1 000 mg d'amoxicilline deux fois par jour  
+ 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour (ou 500 mg de tinidazole)

Dans le cadre de l'association thérapeutique pour l'éradication d'une infection à *H. pylori*, le deuxième comprimé de PANTOPRAZOLE VIATRIS doit être pris une heure avant le repas du soir. L'association thérapeutique est en général recommandée pour une durée de 7 jours et peut être prolongée jusqu'à un maximum de deux semaines. Si la poursuite du traitement par le pantoprazole est indiquée pour assurer la guérison des ulcères, les doses de pantoprazole à utiliser sont celles recommandées pour le traitement des ulcères duodénaux et gastriques.

Si l'association thérapeutique n'est pas indiquée (par exemple, si le patient s'est révélé négatif pour *H. pylori*), les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à la monothérapie par PANTOPRAZOLE VIATRIS :

#### Traitement des ulcères gastriques

Un comprimé de PANTOPRAZOLE VIATRIS par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés de PANTOPRAZOLE VIATRIS par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation des ulcères gastriques. Si cette durée n'est pas suffisante, la cicatrisation sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires.

#### Traitement des ulcères duodénaux

Un comprimé de PANTOPRAZOLE VIATRIS par jour. Dans certains cas, la dose peut être doublée (en passant à 2 comprimés de PANTOPRAZOLE VIATRIS par jour) notamment lorsqu'il n'y a pas eu de réponse à un autre traitement. Une durée de traitement de 2 semaines est habituellement nécessaire pour la cicatrisation d'un ulcère duodéal. Si cette durée n'est pas suffisante, la guérison sera obtenue en général par un traitement de 2 semaines supplémentaires.

#### Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques

Pour le traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie quotidienne initiale est de 80 mg (2 comprimés de PANTOPRAZOLE VIATRIS 40 mg). Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg par jour, la dose devra être fractionnée en deux prises. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg par jour de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas

excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

La durée du traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques n'est pas limitée dans le temps et doit être adaptée aux besoins cliniques.

### Populations particulières

#### Population pédiatrique, âgée de moins de 12 ans

L'utilisation de PANTOPRAZOLE VIATRIS 40 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 (1 comprimé de 20 mg de pantoprazole) ne doit pas être dépassée chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère. Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation du PANTOPRAZOLE VIATRIS dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, PANTOPRAZOLE VIATRIS ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4.).

#### Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet atteint d'insuffisance rénale. Les données de sécurité et d'efficacité disponibles, lors de l'utilisation du PANTOPRAZOLE VIATRIS dans le cadre d'une association thérapeutique, étant limitées, PANTOPRAZOLE VIATRIS ne doit pas être utilisé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une 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, ou à l'un des produits utilisés dans le traitement d'association.

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

#### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients atteints d'une 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).

#### **Association thérapeutique**

En cas d'associations thérapeutiques, il est nécessaire de respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments impliqués.

### **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, hématomatose, 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 B<sub>12</sub>**

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané/exanthème/éruption ; Prurit	Urticaire ; angioedème		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 tubulointerstitielle (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 ; angioedème 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.

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.

### Effets pharmacodynamiques

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<sub>2</sub>, 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 40 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne après 2,5 heures et elles sont de l'ordre de 2-3 µg/ml ; 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 % 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 gastriques, sa demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action beaucoup 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 la forme d'un sulfoconjugué. 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 l'enzyme CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire sous la courbe était approximativement 6 fois supérieur 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 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x1,5) 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, 7x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 56, 56x1, 70, 70x1, 96, 98 comprimés.

Plaquettes (PVC/PE/PVDC) : 7, 7x1, 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 416 587 3 0 : 7 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 416 589 6 9 : 14 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 416 590 4 1 : 28 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 696 9 8 : 30 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 579 707 8 9 : 56 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 536 3 5 : 70 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 579 708 4 0 : 96 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 584 900 7 1 : 98 comprimés sous films avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 416 591 0 2 : 30 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 709 0 1 : 50 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 710 9 0 : 60 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 711 5 1 : 90 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 579 712 1 2 : 100 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 684 0 0 : 14 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 685 7 8 : 28 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 584 898 2 2 : 56 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 584 899 9 0 : 98 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 584 905 9 0 : 250 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 278 008 3 2 : 7 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).

- 34009 278 010 8 2 : 14 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 011 4 3 : 28 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 012 0 4 : 30 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 363 9 4 : 56 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 329 8 2 : 70 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 364 5 5 : 96 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 365 1 6 : 98 comprimés sous films sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 329 9 9 : 7 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 330 0 2 : 7 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 330 1 9 : 14 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 330 2 6 : 14 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 259 7 0 : 28 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 300 350 2 3 : 28 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 303 055 8 4 : 56 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 303 055 9 1 : 56 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 330 3 3 : 70 comprimés sous films prédécoupés unitaires avec dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 330 4 0 : 70 comprimés sous films prédécoupés unitaires sans dessiccant (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 330 5 7 : 14 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».

- 34009 301 330 6 4 : 28 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 330 7 1 : 30 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 330 8 8 : 50 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 330 9 5 : 56 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 331 0 1 : 60 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 331 1 8 : 90 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 331 2 5 : 98 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 331 3 2 : 100 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 301 331 4 9 : 250 comprimés en flacon (PEHD) contenant un sachet de dessiccant « 2 en 1 ».
- 34009 303 023 3 0 : 7 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 4 7 : 7x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 5 4 : 14 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 6 1 : 14x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 8 5 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 023 9 2 : 28x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 024 0 8 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 024 1 5 : 56 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 024 2 2 : 70 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).
- 34009 303 024 4 6 : 70x1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVDC).

- 34009 303 024 5 3 : 96 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).

- 34009 303 024 6 0 : 98 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC).

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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