

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

### **PANTOPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, comprimé gastrorésistant**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pantoprazole .....	20 mg
Sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté .....	22,55 mg

Pour un comprimé gastrorésistant.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

PANTOPRAZOLE BIOGARAN est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- le reflux gastro-œsophagien symptomatique ;
- le traitement d'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

PANTOPRAZOLE BIOGARAN est indiqué chez les adultes pour :

- la prévention des 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

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

##### **Reflux gastro-œsophagien symptomatique**

La dose orale recommandée est d'un comprimé de PANTOPRAZOLE BIOGARAN 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un

traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récurrence des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de la dose de 20 mg de PANTOPRAZOLE BIOGARAN une fois par jour, en prenant un comprimé si besoin. 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 d'entretien et prévention des récurrences des ?sophagites par reflux gastro? ?sophagien**

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

#### **Populations particulières**

##### Patients présentant une insuffisance hépatique

La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

##### Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints 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).

##### Population pédiatrique

L'utilisation de PANTOPRAZOLE BIOGARAN n'est pas recommandée chez les enfants âgés 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).

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

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

### **4.3. Contre-indications**

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

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

### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients 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 BIOGARAN 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 risque individuels, tels que l'âge avancé (> 65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal 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, hématurie, 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, tels 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 B12 (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 B12 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 régulière.

### **Infections bactériennes gastro-intestinales**

Le traitement par PANTOPRAZOLE BIOGARAN 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'hypomagnésémies sévères ont été rarement rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes

cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie (et l'hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie) s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

### **Fracture osseuse**

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié 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 (IPP) 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 BIOGARAN. 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 BIOGARAN 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 moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **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 par exemple 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 et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tels 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'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, comme 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, et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

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 montré que le pantoprazole n'influe pas sur le métabolisme des 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). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

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

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

### **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 IPPs, 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 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 BIOGARAN pendant la grossesse.

### **Allaitement**

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par PANTOPRAZOLE BIOGARAN doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par PANTOPRAZOLE BIOGARAN 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

PANTOPRAZOLE BIOGARAN n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable 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 véhicules ni utiliser de 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 (? 1/1000 à < 1/100) ; rares (? 1/10 000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des 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	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe système- organe					
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) ; variations de poids		Hyponatrémie Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4) ; hypocalcémie <sup>(1)</sup> ; hypokaliémie <sup>(1)</sup>

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe système- organe					
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallucinations ; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux		Céphalées ; vertiges	Dysgueusie		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 abdominale			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, $\gamma$ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; ictère ; insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané / exanthème / éruption ; prurit	Urticaire ; angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell (NET) ; réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ; érythème polymorphe ; photosensibilité ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)	Arthralgies ; myalgies		Contracture musculaire <sup>(2)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		



Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe système- organe					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Elévation 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)

(2) Contracture musculaire consécutive à une perturbation électrolytique

### **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 atteignant 240 mg administrées par voie intraveineuse en deux minutes ont bien été 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 : 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. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs  $H_2$ , le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut

inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

## **Effets pharmacodynamiques**

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

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 1 ? 1,5 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.

## **Elimination**

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

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

## **Populations particulières**

### *Métaboliseurs lents*

Environ 3 % de la population européenne 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 en moyenne environ six fois supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale 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 unique d'une dose 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 neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

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

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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

#### Composition de l'enrobage :

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, citrate de triéthyle, talc, OPADRY II 85F32081 jaune [alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de

fer jaune (E172), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104)].

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

Flacon (PEHD) :

Avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture : 28 jours.

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) :

3 ans.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) ou flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PEBD) contenant un dessiccant.

Boîte de 14 ou 28 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 MARCHE**

### **BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 393 218 7 5 : 14 comprimés gastrorésistants en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PEBD) contenant un dessiccant.
- 34009 393 219 3 6 : 28 comprimés gastrorésistants en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PEBD) contenant un dessiccant.
- 34009 393 220 1 8 : 14 comprimés gastrorésistants sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 393 221 8 6 : 28 comprimés gastrorésistants sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

## **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