

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IPPRACID 20 mg, comprimés gastro-résistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé gastro-résistant contient 38,425 mg de maltitol et 0,345 mg de lécithine (dérivée d'huile de soya) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé jaune, ovale.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Ippracid est indiqué pour le traitement à court terme des symptômes de reflux (par exemple brûlures d'estomac, régurgitation acide) chez les adultes.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose recommandée est de 20 mg de pantoprazole (un comprimé) par jour.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes. Une fois les symptômes entièrement disparus, le traitement doit être arrêté. La durée du traitement ne doit pas excéder 4 semaines sans avis médical.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, le patient doit consulter un médecin.

##### *Populations particulières*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé ou l'insuffisant hépatique ou rénal.

##### *Population pédiatrique*

L'utilisation d'Ippracid n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à son efficacité et sa sécurité.

##### Mode d'administration

Les comprimés gastro-résistants 20 mg d'Ippracid ne doivent pas être machés ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec une boisson avant un repas.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles de remplacement, à la lécithine (dérivée de l'huile de soya) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La co-administration d'Ippracid est déconseillée avec les inhibiteurs de protéase du VIH pour lesquels l'absorption dépend du pH intragastrique acide tel que l'atazanavir, le nelfinavir; en raison de réduction de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

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

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical s' :

- ils ont une perte de poids non intentionnelle, une anémie, des saignements gastro-intestinaux, une dysphagie, des vomissements persistants ou des vomissements avec du sang, car ils peuvent atténuer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection grave. Dans ces cas, la malignité doit être exclue.
- ils ont déjà eu un ulcère gastrique ou une chirurgie gastro-intestinal.
- ils suivent un traitement symptomatique continu de l'indigestion difficile ou du pyrosis depuis 4 semaines ou plus.
- ils présentent une jaunisse, une insuffisance hépatique ou une maladie du foie.
- ils souffrent d'une autre maladie grave affectant leur bien-être général.
- ils ont plus de 55 ans et s'ils présentent de nouveaux symptômes ou une modification récente de leurs symptômes.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type indigestion ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en vente libre en raison d'une indigestion ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

Les patients ne doivent pas prendre simultanément aucun autre inhibiteur de la pompe à protons ou antagoniste H<sub>2</sub>.

Les patients devant faire l'objet d'une endoscopie ou d'un test respiratoire à l'urée, doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés que les comprimés ne sont pas destinés à apporter un soulagement immédiat. La prise d'Ippracid peut apporter un soulagement symptomatique après environ un jour de traitement. Toutefois, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement pendant 7 jours en vue d'une disparition complète des brûlures d'estomac.

Les patients ne doivent pas prendre l'Ippracid en traitement préventif.

#### Infections bactériennes gastro-intestinales

Diminution de l'acidité gastrique, due à tout moyen - y compris les inhibiteurs de la pompe à protons - augmente le nombre gastrique des bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement par des médicaments réduisant l'acidité gastrique peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales des bactéries, comme *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Clostridium difficile*.

#### Réactions cutanées indésirables graves (SCAR)

Des réactions cutanées indésirables sévères (SCAR), y compris l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec Ippracid à une fréquence inconnue (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour les réactions cutanées.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'Ippracid doit être immédiatement arrêtée et un traitement alternatif doit être envisagé.

#### Lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à de très rares cas de SCLE. Si des lésions apparaissent, en particulier dans les zones de la peau exposées au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgie, le patient doit consulter rapidement un médecin et le professionnel de la santé doit envisager d'arrêter Ippracid. SCLE après un traitement antérieur avec un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de SCLE avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

#### Interférence avec les tests de laboratoire

Une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les investigations pour les tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Ippracid 20 mg doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant les mesures de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus à la plage de référence après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Les risques supplémentaires suivants sont considérés comme pertinents pour une utilisation à long terme:

Ce médicament est destiné à une utilisation à court terme (jusqu'à 4 semaines) uniquement (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être avertis des risques supplémentaires liés à l'utilisation à long terme des médicaments et la nécessité d'une prescription et d'une surveillance régulière doit être soulignée.

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

Ippracid, comme tous les médicaments bloquant l'acide, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypo- ou d'une achlorhydrie. Ceci doit être envisagé chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque d'absorption réduite de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme ou si des symptômes cliniques respectifs sont observés.

#### Fracture osseuse

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformément aux directives cliniques en vigueur et doivent avoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

#### Hypomagnésémie

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme le pantoprazole pendant au moins trois mois et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent survenir mais elles peuvent commencer insidieusement et être négligées. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie (et l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associées à l'hypomagnésémie) s'est améliorée après le remplacement du magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui devraient suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (par exemple, les diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

#### **Excipients**

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

Ce médicament contient de la lécithine dérivée de l'huile de soya. Si vous êtes allergique aux cacahuètes ou au soya, ne prenez pas ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement «sans sodium».

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

##### Médicaments avec pharmacocinétique d'absorption pH-dépendante

L'Ippracid peut réduire l'absorption des substances actives dont la biodisponibilité dépend du pH gastrique (par exemple le kétoconazole).

##### Inhibiteurs de la protéase du VIH

La co-administration d'Ippracid est contre-indiquée avec les inhibiteurs de protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide comme l'atazanavir, le nelfinavir; en raison d'une réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.3).

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

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée lors de l'administration concomitante de phenprocoumone ou de warfarine au cours des études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de modification de l'International Normalised Ratio (INR) ont été rapportés, lors de leur administration simultanée, après la mise sur le marché. En conséquence, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques (par exemple phenprocoumone ou warfarine), le suivi de l'INR/taux de prothrombine est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole.

##### Méthotrexate

L'utilisation concomitante de méthotrexate à forte dose (par exemple 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons a été signalée une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Par conséquent, dans les contextes où le méthotrexate à forte dose est utilisé, par exemple le cancer et le psoriasis, un arrêt temporaire d'Ippracid peut devoir être envisagé.

##### Autres études d'interactions

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie, par le système des isoenzymes du cytochrome P450. Les études d'interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diazépam, le diclofénac, la digoxine, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, le naproxène, la nifédipine, la phénytoïne, le piroxicam, la théophylline et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol n'ont pas révélé d'interactions cliniquement significatives. Cependant, une interaction du pantoprazole avec d'autres substances métabolisées par le même système enzymatique ne peut être exclue.

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

##### Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

Des résultats faussement positifs ont été rapportés dans certains tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC) chez des patients recevant Ippracid. Une autre méthode de confirmation est donc à envisager pour vérifier les résultats positifs.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de pantoprazole chez la femme enceinte. Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes de fœtoxicité ont été observés. Des études précliniques n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Le pantoprazole ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

### Allaitement

Le pantoprazole/ses métabolites ont été identifiés dans le lait maternel. L'effet du pantoprazole sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. Le pantoprazole ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### La fertilité

Il n'y avait aucun signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole dans les études animales (voir rubrique 5.3).

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

Ippacid n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables, tels que des sensations vertigineuses et/ou des troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'Ippacid.

Les effets indésirables rapportés avec l'Ippacid sont classés dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés selon la classification de fréquence MedDRA:

Très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés lors des essais cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
<b>Système d'organes</b>					
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Agranulocytose	Thrombocytopénie Leucopénie ; Pancytopénie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)		
<b>Troubles du</b>			Hyperlipidémie		Hyponatrémie ;

<b>Fréquence</b> <b>Système d'organes</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>	<b>Rares</b>	<b>Très rares</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>métabolisme et de la nutrition</b>			et augmentation de lipides (triglycérides, cholestérol) ; Modification du poids		Hypomagnésémie; Hypocalcémie <sup>1</sup> Hypokaliémie <sup>1</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>		Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallucinations ; Confusion (particulièrement chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes en cas de pré-existence)
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées ; Sensations vertigineuses	Troubles du goût		Paresthésie
<b>Affections oculaires</b>			Troubles visuels/ vision floue		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; Nausées / vomissements ; Distension abdominale et météorisme ; Constipation ; Sécheresse buccale ; Douleur et gêne abdominales			Colite microscopique
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, $\gamma$ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; Ictère ; Insuffisance hépatocellulaire
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Rash cutané / exanthème / Éruption ; Prurit	Urticaire ; Œdème de Quincke		Syndrome de Stevens-Johnson ; Syndrome de Lyell (TEN); Erythème polymorphe ; Photosensibilité ; Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

Fréquence Système d'organes	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
					(DRESS) ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Fracture de poignet, hanche et la colonne vertébrale	Arthralgie ; Myalgie		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
<b>Affection des organes de reproduction et du sein</b>			Gynécomastie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle ; Oedème périphérique		

<sup>1</sup>. Hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie peuvent être associées à l'apparition d'une hypomagnésémie (voir rubrique 4.4)

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

E-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

Des doses allant jusqu'à 240 mg administrées par voie intraveineuse pendant 2 minutes a été bien tolérée. L'Ipracid est fortement lié aux protéines et n'est donc pas facilement dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : 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, un sulfénamide cyclique, dans les canalicules acides de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, c'est-à-dire la phase finale de la sécrétion acide gastrique.

Cette inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 1 semaine. L'Ippracid diminue l'acidité gastrique et augmente proportionnellement la gastrinémie. Cette augmentation est réversible. Le pantoprazole se liant avec l'enzyme responsable de la phase terminale, il diminue la sécrétion acide indépendamment de l'origine du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est identique que la voie d'administration soit orale ou intraveineuse.

La gastrinémie à jeun est augmentée sous pantoprazole. En traitement de courte durée, les valeurs de gastrinémie ne dépassent pas les limites supérieures de la normale dans la plupart des cas. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une élévation excessive n'a été notée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre des cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) a été observée dans de rares cas lors du traitement au long cours (de l'augmentation simple à l'hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les études menées à ce jour, l'apparition de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de tumeurs carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal (voir rubrique 5.3), n'a pas été observée chez l'homme.

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.

### Efficacité et sécurité cliniques

Une analyse rétrospective de 17 études menées chez 5960 patients atteints de reflux gastroœsophagien (RGO), traités par le pantoprazole (20 mg) en monothérapie, a évalué les symptômes associés au reflux, par exemple pyrosis et régurgitation acide, selon une méthodologie standardisée. Les études sélectionnées devaient comporter au moins une mesure des symptômes de reflux acide à deux semaines. Dans ces études, le diagnostic de RGO a été établi par un examen endoscopique, à l'exception de l'une d'entre elles où l'inclusion des patients reposait uniquement sur la symptomatologie.

Au cours de ces études, dans le groupe pantoprazole, la disparition totale du pyrosis est intervenue chez 54,0% à 80,6% des patients au bout de 7 jours. Après 14 et 28 jours, la disparition totale du pyrosis a été observée chez 62,9% à 88,6% et chez 68,1% à 92,3% respectivement. Pour une disparition complète des régurgitations acides, les résultats obtenus étaient analogues à ceux observés pour le pyrosis.

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une disparition complète des régurgitations acides était respectivement de 61,5% à 84,4% au bout de 7 jours, de 67,7% à 90,4% au bout de 14 jours et de 75,2% à 94,5% au bout de 28 jours.

La supériorité du pantoprazole versus placebo et ARH2 a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité versus les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide ont été largement indépendants du stade initial du RGO.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**



Les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou répétée. Pour des doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

#### Absorption

Le pantoprazole est totalement et rapidement absorbé après une administration orale. La biodisponibilité absolue du comprimé a été d'environ 77%. Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont atteintes en moyenne 2,0 h – 2,5 h ( $t_{max}$ ) après la prise d'une dose orale unique de 20 mg et elles sont de l'ordre de 1 – 1,5 µg/ml ; ces valeurs restent constantes après administrations répétées. Une prise concomitante de nourriture n'a pas influencé la biodisponibilité (ASC ou  $C_{max}$ ) mais a augmenté la variabilité du temps de latence ( $t_{lag}$ ).

#### Distribution

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

#### Biotransformation

Le pantoprazole est presque exclusivement métabolisé dans le foie.

#### Élimination

La clairance est d'environ 0,1 l/h/kg et la demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) d'environ 1 h. Il a été noté quelques cas isolés de sujets chez lesquels l'élimination est retardée. Due au fait que le pantoprazole se fixe spécifiquement aux pompes à protons dans les cellules pariétales gastriques, sa demi-vie d'élimination ne rend pas compte de sa durée d'action beaucoup plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des métabolites (environ 80%), le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé à la fois dans le sérum et les urines est le déméthylpantoprazole, sous la forme d'un sulfoconjugué. Sa demi-vie d'élimination (environ 1,5 h) n'est pas largement supérieure à celle du pantoprazole.

#### Populations particulières

##### *Insuffisants rénaux*

Aucune diminution de la dose de pantoprazole n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (y compris les patients dialysés, seules de très faibles quantités de pantoprazole étant dialysées). Comme chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination de pantoprazole est courte. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement prolongée (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

##### *Insuffisants hépatiques*

Après l'administration de pantoprazole à des patients insuffisants hépatiques (classes A, B et C de Child-Pugh), les valeurs de demi-vie ont augmenté entre 3 et 7 heures et celles de l'ASC d'un facteur de 3 à 6, tandis que la  $C_{max}$  n'a que légèrement augmenté d'un facteur de 1,3 par rapport aux sujets sains.

##### *Sujets âgés*

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat, sont apparues des néoplasies neuro-endocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses ont été trouvés au niveau de l'estomac antérieur du rat dans une étude. Le mécanisme conduisant à la formation de carcinoïdes gastriques sous l'effet de benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et permet de conclure qu'il s'agissait d'une

réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie survenue chez le rat apparaissant lors de traitements chroniques à dose élevée.

Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat (au cours d'une seule étude) et chez la souris femelle, et a été imputée à un métabolisme hépatique important du pantoprazole.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg) dans une étude de 2 ans. 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 secondaire sur la glande thyroïde n'est attendu.

Dans une étude sur la reproduction péri-postnatale chez le rat conçue pour évaluer le développement osseux, des signes de toxicité chez la progéniture (mortalité, poids corporel moyen inférieur, gain de poids corporel moyen plus faible et croissance osseuse réduite) ont été observés à des expositions ( $C_{max}$ ) d'environ 2 fois l'exposition clinique humaine. À la fin de la phase de récupération, les paramètres osseux étaient similaires dans tous les groupes et les poids corporels tendaient également vers la réversibilité après une période de récupération sans médicament. L'augmentation de la mortalité n'a été signalée que chez les rats avant le sevrage (jusqu'à l'âge de 21 jours), ce qui est estimé correspondre aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans. La pertinence de cette découverte pour la population pédiatrique n'est pas claire. Une précédente étude péri-postnatale chez le rat à des doses légèrement inférieures n'a révélé aucun effet indésirable à 3 mg/kg par rapport à une faible dose de 5 mg/kg dans cette étude. Les investigations n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets tératogènes. La pénétration du placenta a été étudiée chez le rat et s'est avérée augmenter avec la gestation avancée. En conséquence, la concentration de pantoprazole chez le fœtus est augmentée peu de temps avant la naissance.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau du comprimé*

Maltitol (E965)  
Crospovidone de type B  
Carmellose sodique  
Carbonate de sodium  
Stéarate de calcium

#### *Enrobage du comprimé*

Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol 3350  
Lécithine de soya  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Carbonate de sodium  
Copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle (1/1)  
Laurylsulfate de sodium  
Polysorbate 80  
Citrate de triéthyle

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

Flacons:

Après la première ouverture: 3 mois.

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

Pas d'exigences particulières de conservation en température. Conserver dans l'emballage d'origine.

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

Plaquettes OPA/Alu/PVC-aluminium en emballages de 7 et 14 comprimés.

Flacons HDPE avec PP-fermeture sécurisée et conteneur anti-humidité en emballages de 7 et 14 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo S.A.

Av. E. Demunter 5 box 8

1090 Bruxelles

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

Plaquette: BE392786

HDPE-flacon: BE392795

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

Date de première autorisation: 20 février 2011

Date de dernier renouvellement: 09 juin 2016

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

Date de mise à jour : 07/2023

Date d'approbation : 09/2023