

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brandocare 20 mg comprimés gastrorésistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastrorésistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de sodium sesquihydraté).

#### Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé gastrorésistant contient 1 microgramme du colorant azoïque laque aluminium de Ponceau 4R (E124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant

Comprimé enrobé jaune, ovale, d'environ 8,9 x 4,6 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Brandocare 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.

Il peut s'avérer nécessaire de prendre les comprimés pendant 2 à 3 jours consécutifs pour obtenir une amélioration des symptômes. Lorsque les symptômes ont complètement disparu, le traitement doit être arrêté.

Ne pas continuer le traitement plus de 4 semaines sans consulter un médecin.

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

##### Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés ou les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique.

##### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Brandocare n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans du fait de l'insuffisance de données concernant sa sécurité et son efficacité.

#### Mode d'administration

Brandocare ne doit pas être mâché ni écrasé, et doit être avalé entier avec un liquide avant un repas.

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

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique, tels que l'atazanavir ou le nelfinavir, en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

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

Les patients doivent être invités à consulter un médecin si :

- Ils présentent une perte de poids non intentionnelle, une anémie, un saignement gastro-intestinal, une dysphagie, des vomissements persistants ou des vomissements contenant du sang, car la prise de pantoprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, il convient d'exclure toute présence d'une affection maligne.
- Ils ont des antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie gastro-intestinale.
- Ils suivent un traitement symptomatique continu pour l'indigestion ou pour un pyrosis (brûlures d'estomac) depuis 4 semaines ou plus.
- Ils souffrent d'ictère, d'insuffisance hépatique ou d'une maladie hépatique.
- Ils souffrent de toute autre maladie grave affectant leur bien-être général.
- Ils sont âgés de plus de 55 ans et présentent des nouveaux symptômes ou des symptômes qui se sont récemment modifiés.

Les patients souffrant de symptômes persistants et récidivants d'indigestion ou de brûlures d'estomac doivent régulièrement consulter leur médecin. En particulier, 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 un autre inhibiteur de la pompe à protons ou un anti-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 de pantoprazole 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 le pantoprazole à titre préventif.

*Infections gastro-intestinales causées par des bactéries*

Une diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause - y compris les inhibiteurs de la pompe à protons - peut augmenter la quantité de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement par un antiacide peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment les infections à *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Clostridium difficile*.

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

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), dont l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique ou Syndrome de Lyell (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) susceptibles de menacer le pronostic vital ou d'entraîner le décès, ont été rapportés en association avec le pantoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance rapprochée pour détecter des 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 au niveau de régions cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient devra rapidement consulter un médecin et le professionnel de la santé devra envisager d'arrêter Brandocare. La survenue d'un LECS suite à un 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 Brandocare 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.

Les risques supplémentaires suivants sont considérés comme pertinents en cas d'utilisation à long terme :

Ce médicament est indiqué pour une utilisation à court terme (jusqu'à 4 semaines) uniquement (voir rubrique 4.2). Il convient d'avertir les patients des risques supplémentaires associés à une utilisation à long terme de ces médicaments et d'insister sur la nécessité d'une prescription et d'une surveillance régulière.

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

Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves corporelles réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme ou si des symptômes cliniques correspondants sont observés.

#### *Fracture osseuse*

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et pendant une période prolongée (> 1 an), peuvent accroître modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de

10 à 40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à la présence d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux recommandations cliniques en vigueur et doivent disposer d'un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

#### *Hypomagnésémie*

Des cas rares d'hypomagnésémie sévère ont été rapportées chez des patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas un an, avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, sensations vertigineuses et arythmies ventriculaires, peuvent survenir mais celles-ci peuvent débuter de manière insidieuse et passer inaperçues. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie (et l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée(s) à l'hypomagnésémie) s'est améliorée après un traitement de substitution par magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients chez lesquels on s'attend à un traitement prolongé ou prenant les IPP en association avec de la digoxine ou des substances actives susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (p.ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de doser les taux de magnésium avant l'instauration du traitement par IPP ainsi que périodiquement au cours du traitement.

Brandocare contient du colorant azoïque et du sodium

Ce médicament contient du colorant azoïque laque aluminium de Ponceau 4R (E 124), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

##### Médicaments dont la pharmacocinétique d'absorption est dépendante du pH

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

##### Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole est contre-indiquée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique, tels que l'atazanavir ou le nelfinavir, en raison d'une baisse 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 du rapport international normalisé (INR) ont été rapportés lors du traitement combiné après la mise sur le marché. Par conséquent, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques (par exemple phenprocoumone ou warfarine), le suivi du temps de prothrombine/ de l'INR est recommandé au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'utilisation irrégulière de pantoprazole.

##### Méthotrexate

On a rapporté que l'utilisation concomitante d'une dose élevée de méthotrexate (p.ex. 300 mg) et d'inhibiteurs de la pompe à protons augmente les taux de méthotrexate chez certains patients. Par conséquent, dans les cas où une dose élevée de méthotrexate est utilisée, par exemple le cancer ou le psoriasis, il peut être nécessaire de considérer un arrêt temporaire du pantoprazole.

#### Autres études d'interactions

Le pantoprazole est métabolisé au niveau du foie via le système enzymatique du cytochrome P450.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques menées avec les substances suivantes : carbamazépine, caféine, diazépam, diclofénac, digoxine, éthanol, glibenclamide, métoprolol, naproxène, nifédipine, phénytoïne, piroxicam, théophylline et un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol. Cependant, une interaction entre le pantoprazole et d'autres substances métabolisées par le même système enzymatique ne peut être exclue.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante d'antiacides.

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

Des cas de résultats faux-positifs lors de certains tests de dépistage urinaire 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

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du pantoprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Les données précliniques n'ont mis en évidence aucune diminution de la fertilité et aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel n'est pas connu chez l'être humain. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

Le pantoprazole/ses métabolites a/ont été identifié(s) dans le lait maternel. On ignore l'effet du pantoprazole sur les nouveau-nés/nourrissons. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Les études sur les animaux n'indiquent pas de diminution de la fécondité après l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

Brandocare 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 telles que des étourdissements et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). S'ils sont affectés, les patients ne doivent ni conduire de véhicules ni utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec le pantoprazole.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont classés selon l'ordre de fréquence MedDRA :

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

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 dans le cadre des essais cliniques et notifiés après la mise sur le marché

Fréquence / classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombocytopénie ; Leucopénie, Pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactiques)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol) ; Modification du poids		Hyponatrémie, Hypomagnésémie, Hypocalcémie <sup>1</sup> , Hypokaliémie <sup>1</sup>
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et aggravations)	Désorientation (et aggravations)	Hallucinations ; Confusion (surtout chez les patients prédisposés, aggravation de ces troubles en cas de préexistence)
Affections du système nerveux		Céphalées ; Étourdissements	Troubles gustatifs		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles visuels / vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhée ; Nausées / vomissements ; Distension abdominale et ballonnements ; Constipation ; Sécheresse buccale ; Douleur et gêne abdominales			Colite microscopique
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, $\gamma$ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésions hépatocellulaires ; Ictère ; Insuffisance hépatocellulaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée / exanthème / éruption ; Prurit	Urticaire ; Angio-œdème		Syndrome de Stevens-Johnson ; Syndrome de Lyell (Nécrolyse épidermique toxique ou NET); Erythème polymorphe ; Photosensibilité ; Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	Arthralgie ; Myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (avec possibilité d'évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Elévation de la température corporelle ; Œdème périphérique		

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

#### Déclaration d'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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

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

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

#### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de symptômes de surdosage connus chez l'homme.

L'exposition systémique à des doses atteignant 240 mg, administrées par voie intraveineuse sur 2 minutes, a été bien tolérée.

Comme le pantoprazole se lie largement aux protéines, il n'est pas facilement dialysable.

En cas de surdosage s'accompagnant de 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 : Médicaments liés à des problèmes d'acidité, Médicaments pour le traitement de l'ulcère gastro-duodéal et du reflux gastro-oesophagien (RGO), Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC02

#### Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion d'acide chlorhydrique dans 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 l'environnement acide des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, c'est-à-dire la phase finale de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac.

L'inhibition de cette enzyme dépend de la dose administrée et elle affecte la sécrétion d'acide tant basale que stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes de brûlures d'estomac et de reflux acide est obtenue en une semaine. Le pantoprazole diminue l'acidité gastrique et augmente ainsi la gastrine proportionnellement à la réduction de l'acidité. L'augmentation de gastrine est réversible. Comme le pantoprazole se lie avec l'enzyme distale au niveau du récepteur cellulaire, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique indépendamment de la stimulation par d'autres substances (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que la substance active soit administrée par voie orale ou intraveineuse.

#### Effets pharmacodynamiques

Les taux de gastrine à jeun augmentent sous l'action du pantoprazole. Lors d'une utilisation à court terme, ces taux ne dépassent généralement pas les limites supérieures de la normale. En cas d'utilisation à long terme, les taux de gastrine sont, dans la plupart des cas, deux fois plus élevés. Une élévation excessive n'a toutefois été observée que dans des cas isolés. Par conséquent, on observe, dans une minorité de cas, une augmentation légère à modérée des cellules endocrines de l'estomac (ECL) au cours d'un traitement à long terme (hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, dans les études réalisées jusqu'à aujourd'hui, on n'a pas observé chez l'homme de formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques mentionnés dans les expérimentations animales (voir rubrique 5.3).

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 5 960 patients atteints de reflux gastro-oesophagien (RGO), traités par pantoprazole (20 mg) en monothérapie, a évalué les



symptômes associés au reflux acide, par exemple les brûlures d'estomac et la 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 était basé sur une évaluation endoscopique, à l'exception d'une étude où l'inclusion des patients reposait uniquement sur la symptomatologie.

Dans le cadre 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, chez 62,9% à 88,6% des patients au bout de 14 jours, et chez 68,1% à 92,3% des patients au bout de 28 jours.

Les résultats concernant la disparition complète des régurgitations acides ont été similaires à ceux obtenus pour le pyrosis. Le pourcentage des patients ayant bénéficié d'une disparition complète des régurgitations acides a été 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 par rapport au placebo et aux anti-H2 a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide se sont avérés largement indépendants du stade initial de RGO.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique ne varie pas après une administration unique ou répétée. Parmi les doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après l'administration tant orale qu'intraveineuse.

### Absorption

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

### Distribution

Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg et la liaison aux protéines sériques 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. On a observé quelques cas isolés de sujets présentant une élimination retardée. Étant donné que le pantoprazole se fixe spécifiquement aux pompes à protons des cellules pariétales, sa demi-vie d'élimination n'est pas en corrélation avec sa durée d'action nettement plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion de ses 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, présent sous la forme d'un sulfoconjugué. La demi-vie de ce principal métabolite (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Aucune diminution de la dose de pantoprazole n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (y compris chez les patients dialysés, car seules des quantités négligeables de pantoprazole sont éliminées par dialyse). Comme chez le sujet en bonne santé, la demi-vie du pantoprazole est courte. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie plus longue (2-3 h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques (classes A, B et C de Child-Pugh), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 7 heures et l'augmentation de l'AUC d'un facteur 3 à 6, l'administration du pantoprazole n'a que légèrement augmenté la  $C_{max}$  (x 1,3) par rapport aux valeurs observées chez le sujet en bonne santé.

#### Sujets âgés

La légère augmentation de l'AUC et de la  $C_{max}$  observée chez les volontaires âgés par rapport aux sujets plus jeunes n'était pas cliniquement pertinente.

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

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

Au cours d'une étude de carcinogénicité menée pendant 2 ans chez le rat, des tumeurs neuroendocriniennes sont apparues. En outre, lors d'une étude, des papillomes des cellules squameuses ont été décelés dans l'estomac antérieur des rats. Le mécanisme entraînant la formation de tumeurs carcinoïdes de l'estomac par des benzimidazoles de substitution a fait l'objet d'une étude approfondie et a permis de conclure qu'il s'agissait d'une réaction secondaire à l'élévation massive du taux de gastrine sérique qui se produit chez le rat pendant un traitement chronique à hautes doses.

Durant les études de 2 ans menées chez le rongeur, on a observé une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques chez le rat (au cours d'une seule étude) et chez la souris femelle ; cette augmentation a été imputée au métabolisme hépatique important du pantoprazole.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été constatée dans le groupe de rats recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg) au cours d'une étude de 2 ans. L'apparition de ces néoplasmes est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau du foie du rat. Etant donné que la dose thérapeutique administrée à l'homme est faible, aucun événement indésirable n'est escompté sur la glande thyroïde.

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 recherches n'ont mis en évidence aucune altération de la fertilité ni aucun effet tératogène. La pénétration du placenta a été étudiée chez le rat et s'est révélée croissante en fonction de l'état d'avancement de la gestation. Par conséquent, la concentration de pantoprazole dans le fœtus est accrue peu de temps avant la naissance.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau :*

Stéarate de calcium  
Cellulose microcristalline  
Crospovidone (type A)  
Hydroxypropylcellulose (type EXF)  
Carbonate de sodium anhydre  
Silice colloïdale anhydre

*Enrobage :*

Hypromellose  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol 400  
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)  
Polysorbate 80  
Laque aluminium de Ponceau 4R (E124)  
Laque d'aluminium de jaune de quinoléine (E104)  
Laurylsulfate de sodium  
Dioxyde de titane (E171)  
Citrate de triéthyle

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Durée de conservation après la première ouverture du pilulier en PEHD : 6 mois.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquette en Al-OPA/Al/PVC : 7, 14 comprimés gastrorésistants.

Pilulier en PEHD muni d'un bouchon à vis en polypropylène avec dessiccant : 7, 14 comprimés gastrorésistant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Plaquette: BE386364

Pilulier : BE386373

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

Date de première autorisation : 18 février 2011

Date de dernier renouvellement : 21 novembre 2015

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

01/2024