

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantoprazole Frilab 40 mg, poudre pour solution injectable (IV).
(Combipack contenant 1 flacon de poudre lyophilisée et 1 ampoule de 10 ml NaCl USP 0,9% w/v)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pantoprazole Sodium USP, équivalent à
Pantoprazole.....40 mg
Pour un flacon.
Excipients : voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.
Poudre presque blanche ou blanche.
Pour la solution reconstituée avec 10 ml de solution de NaCl à 0,9 %, le pH est d'environ 10 et l'osmolalité d'environ 382 mOsm/kg.
Pour la solution reconstituée avec l'ajout de 100 ml de solution de NaCl à 0,9 % ou de solution de glucose à 5 %, le pH est respectivement d'environ 9 et 8,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Ulcères gastrique et duodéal.
- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance médicale appropriée.

L'administration par voie intraveineuse du pantoprazole est recommandée uniquement lorsque la voie orale est impossible. Des données sont disponibles sur l'utilisation intraveineuse de pantoprazole pour une durée allant jusqu'à 7 jours. Par conséquent, dès que le traitement oral est possible, l'administration intraveineuse de pantoprazole doit être interrompue et remplacée par la prise orale de 40 mg de pantoprazole

Dosage recommandé :

Ulcères gastrique et duodéal, œsophagite par reflux gastro-œsophagien

La dose recommandée par voie intraveineuse est un flacon de pantoprazole (40 mg) par jour.

Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.

Dans le cadre du traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie initiale est de 80 mg de pantoprazole par jour. Celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction des besoins, selon les résultats des mesures du débit acide. Dans le cas d'une posologie supérieure à 80 mg/jour, la dose devra être fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-delà de 160 mg de pantoprazole par jour est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

Si un contrôle rapide de la sécrétion acide est nécessaire, une dose initiale de 2 x 80 mg de pantoprazole par voie intraveineuse est suffisante pour obtenir une diminution de la production acide dans la plage ciblée (<10 mEq/h) dans un délai d'une heure pour la majorité des patients.

Populations spéciales

Population pédiatrique :

L'expérience clinique chez les enfants est limitée. Par conséquent, l'administration de pantoprazole

par voie intraveineuse n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Insuffisance hépatique :

La dose maximale journalière de 20 mg de pantoprazole (la moitié d'un flacon de 40 mg) ne doit pas être dépassée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé

Mode d'administration :

Dissoudre la poudre en injectant dans le flacon de lyophilisat 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Pour les instructions de préparation voir rubrique 6.6.

La solution reconstituée peut être administrée directement, ou diluée dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), ou une solution injectable de glucose à 55 mg/ml (5 %).

La solution doit être utilisée dans les 12 heures suivant sa préparation (Voir rubrique 6.3.).

Le médicament doit être administré par voie intraveineuse en 2 à 15 minutes.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de symptômes alarmants

En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, une affection maligne doit être écartée car la prise de pantoprazole peut atténuer les symptômes et par conséquent en retarder le diagnostic.

Des examens complémentaires doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré l'administration d'un traitement approprié.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, un bilan des enzymes hépatiques devra être réalisé régulièrement pendant le traitement. En cas d'élévation de celles-ci, le traitement devra être interrompu (voir rubrique 4.2).

Prise concomitante d'atazanavir

L'administration concomitante d'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5.) Si l'association d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière est recommandée associée à une augmentation de la posologie d'atazanavir à 400 mg par 100 mg de ritonavir. La posologie quotidienne maximale de pantoprazole recommandée est de 20 mg.

Infections gastro-intestinales d'origine bactérienne

Comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons, le pantoprazole, peut favoriser le développement de bactéries intragastriques. Le traitement par pantoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales d'origine bactérienne (par exemple par *Salmonella* et *Campylobacter*).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet du pantoprazole sur l'absorption d'autres médicaments

En raison de l'inhibition prolongée de la sécrétion d'acide gastrique, le pantoprazole peut réduire l'absorption des médicaments dont la biodisponibilité dépend du pH gastrique, tels que certains antifongiques azolés (kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole) et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

+ Traitement antirétroviral (atazanavir)

Une administration concomitante d'atazanavir et d'autres médicaments anti-VIH dont l'absorption est pH-dépendante avec les inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une diminution substantielle des concentrations plasmatiques des médicaments anti-VIH et avoir un impact sur l'efficacité de ces traitements.

Une administration concomitante d'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est donc pas recommandée. (Voir rubrique 4.4.)

+ Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons et de phenprocoumone ou de warfarine, au cours des études pharmacocinétiques, des cas isolés de modification de l'INR (rapport normalisé international) ont été signalés au cours d'un traitement concomitant, après commercialisation. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine/l'INR

des patients traités par des anticoagulants coumariniques (comme la phenprocoumone ou la warfarine), au début et à l'arrêt du traitement, ou en cas d'administration intermittente de pantoprazole.

Etudes sur les autres interactions médicamenteuses

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie par le système enzymatique du cytochrome P450. La voie métabolique principale 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.

Les résultats provenant de diverses études sur les interactions montrent que le pantoprazole n'agit pas sur le métabolisme des substances actives métabolisées par le CYP1A2 (caféine, théophylline), par le CYP2C9 (piroxicam, diclofénac, naproxène), par le CYP2D6 (métoprolol), par le CYP2E1 (éthanol) et n'interfère pas avec le rôle de la P-glycoprotéine dans l'absorption de la digoxine.

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 pertinente n'a été observée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'y a que très peu de données concernant l'utilisation du pantoprazole chez la femme enceinte. Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes de foetotoxicité ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu. En conséquence, le pantoprazole ne doit être administré au cours de la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

Allaitement :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du pantoprazole dans le lait maternel. Une excrétion dans le lait maternel humain a été rapportée. Par conséquent, la décision de poursuivre/d'arrêter l'allaitement ou de poursuivre/d'arrêter le traitement par pantoprazole doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par pantoprazole pour la mère.

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

Des effets indésirables, tels que des vertiges ou des troubles de la vision, 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 les plus fréquemment signalés sont la diarrhée et les céphalées, survenant tous deux chez environ 1% des patients.

Réactions allergiques graves (rares) : gonflement de la langue et/ou de la gorge, difficultés à avaler, éruption cutanée (urticaire), difficulté à respirer, gonflement du visage de type allergique (œdème de Quincke), vertiges sévères avec augmentation du rythme cardiaque et sudation abondante.

Troubles cutanés graves (fréquence indéterminée) : vésicules sur la peau et aggravation rapide de l'état général, érosion (y compris léger saignement) des yeux, du nez, de la bouche/lèvres ou des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe) et sensibilité à la lumière.

Autres effets graves (fréquence indéterminée) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (lésion grave des cellules hépatiques, ictère), ou fièvre, éruption cutanée, augmentation du volume des reins avec parfois des douleurs au moment d'uriner et/ou dans le bas du dos (inflammation rénale grave).

Les autres effets indésirables sont les suivants :

- **Fréquents** (touchent entre 1 et 10 utilisateurs sur 100)

Inflammation de la paroi de la veine et caillots sanguins (thrombophlébite) au site d'injection.

- **Peu fréquents** (touchent entre 1 et 10 utilisateurs sur 1 000)

Céphalées, vertiges, diarrhée, étourdissements, vomissements, ballonnement et flatulences (gaz), constipation, sécheresse buccale, douleurs et gêne au niveau de l'abdomen, éruption cutanée, exanthème, éruption, fourmillements, sensation de faiblesse, de fatigue et de malaise général, troubles du sommeil.

- **Rares** (touchent entre 1 et 10 utilisateurs sur 10 000)

Troubles de la vision tels que vision trouble, urticaire, douleurs articulaires, douleurs musculaires, variations de poids, augmentation de la température corporelle, gonflement des membres (œdème périphérique), réactions allergiques, dépression, augmentation du volume des seins chez l'homme.

- **Très rares** (touchent moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Désorientation

- **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Hallucinations, confusion (surtout chez les patients ayant des antécédents de ces symptômes), diminution du taux de sodium dans le sang.

Une prise de Pantoprazole FRILAB pendant plus de trois mois, peut provoquer une diminution du taux de magnésium. Un faible taux de magnésium peut entraîner de la fatigue, des contractions musculaires involontaires, une désorientation, des convulsions, des vertiges et une augmentation du rythme cardiaque. Un faible taux de magnésium peut aussi entraîner une diminution du taux de potassium et de calcium dans le sang.

La prise prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons comme Pantoprazole FRILAB, en particulier pendant une durée supérieure à un an, augmente le risque de subir une fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale.

Effets indésirables identifiés grâce à une analyse sanguine :

- **Peu fréquents** (touchent entre 1 et 10 utilisateurs sur 1 000) :

Élévation des taux d'enzymes hépatiques

- **Rares** (touchent entre 1 et 10 utilisateurs sur 10 000) :

Augmentation de la bilirubine, augmentation des graisses dans le sang

- **Très rares** (touchent moins de 1 utilisateur sur 10 000) :

Diminution du nombre de plaquettes pouvant entraîner un nombre accru de saignements et d'hématomes par rapport à la normale, réduction du nombre globules blancs pouvant entraîner une augmentation de la fréquence des infections.

4.9. Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté chez l'homme.

Une exposition systémique jusqu'à 240 mg de pantoprazole administré par voie intraveineuse sur 2 minutes a bien été tolérée. Comme le pantoprazole est fortement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage associé à des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETESPHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS**, Code ATC : **A02BC02**.

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion de l'acide chlorhydrique dans l'estomac par blocage spécifique de la pompe à protons de la cellule pariétale gastrique.

Le pantoprazole est transformé sous forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales dans lequel il inhibe la pompe à protons H^+/K^+ -ATPase, c'est-à-dire la phase terminale de production 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 deux semaines. Comme pour d'autres inhibiteurs de la pompe à protons et d'autres inhibiteurs des récepteurs H₂, le traitement par pantoprazole réduit l'acidité dans l'estomac et entraîne ainsi une augmentation de la gastrinémie proportionnelle à la réduction de l'acidité. L'augmentation de la gastrine est réversible. Etant donné que le pantoprazole se lie à l'enzyme distale au niveau du récepteur cellulaire, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est identique, que le produit soit administré par voie orale ou intraveineuse.

La gastrinémie à jeun augmente sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elle ne dépasse 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. Par conséquent, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines spécifiques (ECL) dans l'estomac est observée dans une minorité de cas lors de traitements prolongés (similaire à une hyperplasie adénomatoïde). Cependant, selon les études menées jusqu'à présent, 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 (voir rubrique 5.3.).

D'après les résultats des études menées sur des animaux, on ne peut pas exclure un effet sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitements prolongés (plus d'un an) par pantoprazole.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Données pharmacocinétiques générales

Les données pharmacocinétiques restent constantes après une administration unique ou répétée. Pour des doses administrées variant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

Distribution

La fixation du pantoprazole aux protéines plasmatiques est de 98 %. Le volume de distribution est de 0,15 l/kg.

Élimination

La substance est presque exclusivement métabolisée par le foie. La voie métabolique principale est la déméthylation par le CYP2C19, suivie d'une sulfoconjugaison ; les autres voies métaboliques incluent l'oxydation par le CYP3A4 d'environ 0,1 l/h/kg. Les cas de patients présentant un retard d'élimination sont peu nombreux. Etant donné que l'activation spécifique a lieu dans la cellule pariétale gastrique, il n'existe pas de corrélation entre la demi-vie d'élimination plasmatique et la durée d'action du produit. L'élimination rénale représente la voie principale d'élimination des métabolites du pantoprazole (environ 80 %), le reste étant éliminé dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé dans le plasma et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjugué. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas supérieure à celle du pantoprazole.

Caractéristiques chez certains patients/populations particulières :

Environ 3 % de la population européenne ne possède pas d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés des métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme du pantoprazole se fait probablement par l'enzyme CYP3A4 principalement. Après administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole, l'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est environ 6 fois plus grande chez les métaboliseurs lents que chez les sujets munis d'une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics des concentrations plasmatiques moyennes sont augmentés de 60 %. Ces données n'ont aucune incidence sur la posologie du pantoprazole.

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole à des patients atteints d'insuffisance rénale (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination 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.

Chez le patient cirrhotique (classes A et B de Child), malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7, la concentration plasmatique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,5) comparativement au sujet sain.

La légère augmentation de l'ASC et de la Cmax observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Enfants

Après administration intraveineuse d'une dose unique de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance 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 précliniques 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, des néoplasies neuro-endocriniennes ont été observées. En outre, des papillomes des cellules squameuses ont été observés 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 en cours de traitement. Durant les études sur 2 ans chez les rongeurs, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et la souris femelle, et a été interprétée comme liée à l'important taux de métabolisation hépatique du pantoprazole.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été observée 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'humain étant faible, aucun effet indésirable sur la glande thyroïde n'est attendu.

Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de foetotoxicité ont été observés à des doses supérieures à 5 mg/kg. Les recherches n'ont montré aucune action sur la fertilité ni d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et il a été mis en évidence qu'il augmentait avec l'avancement de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

La substance active est le pantoprazole. Chaque flacon contient 40 mg de pantoprazole (sous forme de sodium sesquihydrate).

Les autres composants (excipients) sont : citrate de sodium dihydraté, mannitol apyrogène et hydroxyde de sodium.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : 24 mois.

Après reconstitution ou reconstitution et dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 12 heures à 30°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation et les conditions avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Combipack contenant 1 flacon de poudre lyophilisée et 1 ampoule de 10 ml NaCl USP 0,9% w/v

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

On prépare une solution intraveineuse prête à l'emploi en injectant dans le flacon de lyophilisat 10 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant la poudre lyophilisée. La solution reconstituée doit être limpide et incolore. La solution peut être soit administrée directement, soit après l'avoir mélangée dans 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou d'une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Des récipients en verre ou en plastique doivent être utilisés pour la dilution.

Seuls les solvants mentionnés doivent être utilisés pour la préparation ou le mélange de PANTOPRAZOLE 40 mg, poudre pour solution injectable.

Le médicament doit être administré par voie intraveineuse pendant 2 à 15 minutes.

7. TITULAIRE et EXPLOITANT

FRILAB SA
17, rue des Pierres du Niton
1207 Genève SUISSE

FABRICANT :
NAPROD Life Sciencs Pvt Ltd.
G-17/1, M.I.D.C, Boisar. Dist – Thane - India

9. DOSIMETRIE

Sans objet.

10. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.