

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UPRAJECT, poudre pour solution injectable (IV)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipient : mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour injection.

Solvant : Solution de Chlorure de Sodium 0,9% et eau pour injection qs (10 ml)

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Oesophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Ulcère gastrique et duodéal.
- 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 d'UPRAJECT 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. En conséquence, dès que le traitement oral est possible, le traitement par UPRAJECT i.v doit être interrompu et remplacé par 40 mg de pantoprazole administré par voie orale.

### Posologie

#### Ulcère gastrique et duodéal, œsophagite par reflux gastro-oesophagien

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

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

Pour le traitement au long cours du Syndrome de Zollinger-Ellison et des autres situations hypersécrétoires pathologiques, la posologie initiale est 80 mg d'UPRAJECT 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 par jour, la dose devra être fractionnée en deux administrations. Une augmentation temporaire de la posologie au-dessus de 160 mg de pantoprazole est possible, mais ne devrait pas excéder la durée nécessaire à la maîtrise de la sécrétion acide.

Lorsqu'une maîtrise rapide de l'acidité est requise, une dose initiale de 2 x 80 mg d'UPRAJECT est suffisante pour ramener la sécrétion d'acide dans la plage visée (<10 mEq/h) en une heure chez la plupart des patients.

#### *Patients présentant une 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 (voir rubrique 4.4).

#### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2).

#### *Sujet âgé*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'UPRAJECT 40 mg poudre pour solution injectable chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation d'UPRAJECT 40 mg poudre pour solution injectable est déconseillée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

La solution est préparée en injectant dans le flacon de poudre, 10 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Après reconstitution, le produit se présente sous la forme d'une solution limpide jaunâtre. Cette solution peut être administrée telle quelle ou bien être administrée après dilution dans 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée à 55 mg/ml (5 %). Pour la dilution, utiliser des récipients en verre ou en plastique.

Après reconstitution ou après reconstitution puis dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 12 heures à 25°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

UPRAJECT ne doit pas être reconstitué ni dilué avec d'autres solutés que ceux mentionnés ci-dessus.

L'administration sera réalisée par voie intraveineuse sur 2 à 15 minutes.

#### **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**

##### *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.

##### *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'inhibiteurs de la protéase du VIH*

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH gastrique, tel que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (voir rubrique 4.5).

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

Le traitement par UPRAJECT peut mener à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter*, ou *C.difficile*.

##### *Sodium*

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

##### *Hypomagnésémie*

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été 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. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie 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 patients 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.

#### 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 UPRAJECT. 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 UPRAJECT 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.

### **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 d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale, comme par exemple certains antifongiques azolés, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

#### Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend du pH gastrique, tel que l'atazanavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (voir rubrique 4.4).

Si l'association d'un inhibiteur de la protéase du VIH et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique régulière (par exemple une surveillance de la charge virale) est recommandée. La dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. La posologie d'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait être ajustée.

#### Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

L'association de pantoprazole avec la warfarine ou la phenprocoumone n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine, de la phenprocoumone, ou l'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 métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine, la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofenac, 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.

## **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 d'UPRAJECT.

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 d'UPRAJECT 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 nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision d'arrêter l'allaitement ou celle d'arrêter/s'abstenir du traitement par UPRAJECT doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par UPRAJECT pour la femme.

### Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de signe d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole (voir rubrique 5.3).

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

Le pantoprazole 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 EI les plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant :

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).

Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation

Fréquence Classe système-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Agranulocytose	Thrombopénie ; Leucopénie Pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (dont réaction anaphylactique et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémie et élévation des lipides (triglycérides, cholestérol) ; variations de poids		Hyponatrémie Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4) ; hypocalcémie (1) ; hypokaliémie
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallucinations ; confusion (notamment 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			

Fréquence Classe système-organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		et gêne abdominale			
Affections hépatobiliaires		Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)	Elévation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; ictère ; insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané / exanthème / éruption ; prurit	Urticaire ; angioedème		Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell ; 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 interstitielle  (avec une possible évolution en insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombo- phlébite au site d'injection	Asthénie, fatigue et malaise	Elévation de la température corporelle ; œdème périphérique		

1. Hypocalcémie en association avec l'hypomagnésémie

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.

### **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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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<sub>2</sub>, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole 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

### Pharmacocinétique générale

La pharmacocinétique ne varie pas après doses uniques ou répétées. Pour les doses allant de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse.

### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98 % environ. Le volume de distribution est d'environ 0,15 l/kg.

### Biotransformation

La substance est presque exclusivement métabolisée par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

### Élimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des

cellules pariétales, 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 diméthylpantoprazole, 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 - 3h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

### **Insuffisance hépatique**

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 7 à 9 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 5 à 7 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,5) comparativement au sujet sain.

### **Sujet âgé**

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

### **Population pédiatrique**

Après administration 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 neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre 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.

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 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**

Excipient : mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour injection.

Solvant : Solution de Chlorure de Sodium 0,9% et eau pour injection qs (10 ml)

### **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 : 2 ans

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C.

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

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de la portée des enfants.

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

1 flacon en verre ambré contenant 40mg de poudre pour solution injectable.

1 pipette plastique contenant 10 ml de solvant.

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

Le contenu du flacon est destiné à un usage unique. Toute quantité résiduelle dans le flacon ainsi que toute solution dont l'aspect visuel a changé (par exemple opalescence ou précipitation) doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

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

### **IMEX PHARMA**

Rose Belle Building, Unit 3  
Rose Belle Business Park  
Mauritius

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

06/12/2019

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II