

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

Alcer Comprime

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque Entérique comprimé enrobé contient:

Sodium de Pantoprazole sesquihydrate $\equiv$ Pantoprazole 40 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprime

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques :

- le reflux gastro-oesophagien chez les patients ayant une oesophagite et/ou des symptômes sévères de reflux,
- la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS,
- la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.
- Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal.

4.2 Posologie et mode d'administration

Chez les patients ayant une oesophagite par reflux gastro-oesophagien, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour. Chez les patients traités pour un reflux gastro-oesophagien symptomatique, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Pour la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : 20 mg une fois par jour.

Pour la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour.

Habituellement, la durée du traitement par voie I.V. est courte et le relais par la voie orale doit être fait dès que possible.

Prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal.

Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 3 jours (72 heures).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'ALCER devra être prudente chez ces patients.



Insuffisants hépatiques

RGO: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'ALCER .

Ulcère hémorragique : aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg d'ALCER pour perfusion, une dose de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

4.3 Contre – indications

Hypersensibilité connue à l'Pantoprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des composants.

- L'Pantoprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons, ne doit pas être administré avec l'atazanavir.
- L'Pantoprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car ALCER peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

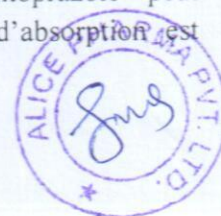
- Le traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* .
- L'association de l'Pantoprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée . Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à proton est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'Pantoprazole ne doit pas être dépassée.
- L'Pantoprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'Pantoprazole , le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée . La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'Pantoprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets de l'Pantoprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'Pantoprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si le mécanisme d'absorption est influencé par l'acidité gastrique.



Comme lors de l'administration concomitante avec d'autres anti-sécrétoires gastriques ou avec des antiacides, l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole peut être diminuée au cours du traitement avec l'Oméprazole.

Des interactions entre l'Oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par Oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP 2C19. Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'Oméprazole ; l'administration concomitante d'Oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'Oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, C_{max} et C_{min}). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'Oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.

L'association d'Oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'Oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39% les moyennes des ASC, C_{max} et C_{min} du nelfinavir et de 75-92% les moyennes des ASC, C_{max} et C_{min} de son métabolite pharmacologiquement actif M8.

Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100%) a été rapportée en association avec l'Oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'Oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprenavir (associé au ritonavir).

Un traitement avec l'Oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprenavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'Oméprazole 40 mg n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir)

Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'Oméprazole et de l'Oméprazole, une administration concomitante d'Oméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée, et une administration concomitante d'Oméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'Oméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'Oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc..., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'Oméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.

Une administration concomitante de 30 mg d'Oméprazole entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.

4.6 Grossesse et allaitement



Grossesse

Il existe des données cliniques limitées avec l'Pantoprazole au cours de la grossesse. Les études chez l'animal avec l'Pantoprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou foetotoxique. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. ALCER doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de l'Pantoprazole n'est pas connue. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, ALCER ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

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

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'Pantoprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent $> 1/10$; fréquent $> 1/100 < 1/10$; peu fréquent $> 1/1000 < 1/100$; rare $> 1/10000 < 1/1000$, très rare $< 1/10000$; inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

- Affections hématologiques et du système lymphatique
- Rare : leucopénie, thrombocytopénie.
- Très rare : agranulocytose, pancytopenie.
- Affections du système immunitaire
- Rare : réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Peu fréquent : œdème périphérique.
- Rare : hyponatrémie.
- Très rare : hypomagnésémie.
- Affections psychiatriques
- Peu fréquent : insomnie.
- Rare : agitation, confusion, dépression.
- Très rare : agressivité, hallucinations.
- Affections du système nerveux
- Fréquent : céphalées.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une hypercalcémie, réversible en quelques jours à l'arrêt du traitement, peut survenir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques



Pantoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons qui inhibe la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique de la $H^+ / K^+ - ATPase$ dans la cellule pariétale gastrique. Le S-et R-isomères de l'oméprazole est protoné et converti dans le compartiment acide de la cellule pariétale formant l'inhibiteur actif, le sulfénamide achiral. En agissant spécifiquement sur la pompe à protons, l'oméprazole bloque l'étape finale de la production de l'acide, ce qui réduit l'acidité gastrique. Cet effet est dose-dépendant jusqu'à une dose quotidienne de 20 à 40 mg et conduit à une inhibition de la sécrétion acide gastrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'Pantoprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Métabolisme et élimination

L'Pantoprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'Pantoprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone Pantoprazole, principal métabolite plasmatique.

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou qui sont dits « métaboliseurs rapides ».

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'exposition totale (ASC) augmente avec des administrations répétées d'Pantoprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation dose - aire sous la courbe (ASC) non linéaire après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'Pantoprazole et/ou son métabolite sulfone.

L'Pantoprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Après administrations répétées de doses de 40 mg par voie intraveineuse, le pic moyen de concentration plasmatique est d'environ 13,6 $\mu\text{mol/l}$. Le pic moyen de concentration plasmatique après administration de doses identiques par voie orale est d'environ 4,6 $\mu\text{mol/l}$. Une augmentation moindre (d'environ 30 %) de l'exposition totale peut être observée après une administration par voie intraveineuse en comparaison à une administration par voie orale.

Après une administration intraveineuse d'Pantoprazole (40 mg, 80 mg ou 120 mg) sous forme d'une perfusion de 30 minutes suivie d'une perfusion continue (4 mg/h ou 8 mg/h) pendant 23,5 heures, il existe une augmentation de l'exposition totale proportionnelle à la dose administrée.

Les principaux métabolites de l'Pantoprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'Pantoprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.



5.3 Données de sécurité précliniques

L'Pantoprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'Pantoprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'Pantoprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

La cellulose microcristalline, Lactose, Co-povidone (K-30), *Alcool isopropylique, Stéarate de magnésium, Talc purifié, Glycolate d'amidon sodique, Copolymère d'acide méthacrylique de type A, *Alcool isopropylique, *Le chlorure de méthylène, Éthylcellulose, Polyéthylène glycol – 6000, Talc purifié, Le dioxyde de titane, Coucher de soleil jaune lac.

Incompatibilités

Sans objet

Durée de conservation

3 ans.

Précautions particulières de conservation

A conserver a dessus de 30° C a labri de la lumière et de la humidité.

Nature et contenance du récipient

3 × 10 Alu-Alu comprimé dans un carton.

Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ALICE PHARMA PVT.LTD

Unit No.A – 302 3rd Floor, Everest Nivara Infotech Park,

TTC Industrial Area M.I.D.C. Turbhe, Navi Mumbai - 400705

Phone : +91-22-41023100/08/09

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

Indisponible.



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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

