

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE

Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole sodique

(pantoprazole à 20 mg et 40 mg)

Inhibiteur de l' H^+ , K^+ -ATPase

ratiofarm inc. 17800, rue Lapointe Mirabel, Québec Canada, J7J 1P3	Date de révision : 24 novembre 2009
---	-------------------------------------

Numéro de contrôle de la présentation: 133971

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
MICROBIOLOGIE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE

pantoprazole sodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
orale	Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole à 20 et 40 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, tels :

- l'ulcère duodéal
- l'ulcère gastrique
- l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien
- le reflux gastro-œsophagien symptomatique (c'est-à-dire, régurgitation d'acide gastrique et brûlures d'estomac)
- la prévention des lésions gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients qui nécessitent un traitement continu par AINS et qui sont exposés à un risque accru de lésions au niveau des voies digestives hautes attribuables aux AINS.

Pour le traitement d'entretien de patients souffrant d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien et la résolution des symptômes associés à l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien tels que pyrosis, avec ou sans régurgitation, 20 mg ou 40 mg de pantoprazole ont été administrés une fois par jour pendant 3 ans dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Dans la phase de traitement d'entretien continu, 20 mg de pantoprazole ont été administrés à un nombre limité de patients sur des périodes allant jusqu'à huit ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir PHARMACOLOGIE.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique chez les enfants n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

Le pantoprazole, comme tous les IPP, ne doit pas être administré en même temps que l'atazanavir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Généralités

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex. perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou melaena) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant d'instaurer le traitement à ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) car le traitement par le pantoprazole sodique peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

D'autres examens doivent être effectués si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les effets du traitement à long terme comprennent l'hypergastrinémie, une éventuelle hyperplasie des cellules gastriques entérochromaffines (ECL) et la formation de carcinoïdes dans l'estomac, d'adénomes et de carcinomes dans le foie ainsi que des transformations néoplasiques dans la thyroïde.

Chez le rat, on considère que le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes dans l'estomac est attribuable à la hausse des concentrations de gastrine qui survient au cours du traitement prolongé. On a obtenu des résultats semblables après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. (Pour plus de détails, voir TOXICOLOGIE).

Le traitement de courte et de longue durée avec le pantoprazole sodique chez un nombre limité de patients sur des périodes allant jusqu'à 6 ans n'a donné lieu à aucune modification pathologique significative des cellules gastriques exocrines pariétales.

Hépatique/biliaire/pancréatique et rénal

Chez les patients accusant une hépatopathie grave, la dose quotidienne de pantoprazole ne devrait pas dépasser, en règle générale, 20 mg. Voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers.

En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les insuffisants rénaux ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi du pantoprazole sodique chez la femme enceinte n'a pas encore fait l'objet d'une étude adéquate ou bien contrôlée. Il ne faut pas administrer le pantoprazole sodique aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Voir REPRODUCTION et TÉRATOLOGIE.

Femmes qui allaitent :

On dispose de données limitées concernant l'administration du pantoprazole chez les femmes qui allaitent. Dans le cadre d'une étude portant sur une mère qui allaitait après avoir pris une dose orale unique de 40 mg, on a constaté que le pantoprazole était excrété dans le lait maternel humain. On ignore la portée clinique de cette observation. Il ne faut pas prescrire le pantoprazole sodique aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne l'emporte sur les risques encourus par le nourrisson.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir PHARMACOLOGIE.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Pratio-PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) est bien toléré. La majorité des réactions indésirables étaient légères et transitoires, et elles ne présentaient pas de rapport systématique avec le traitement. Des réactions indésirables ont été notées au cours d'essais cliniques contrôlés chez plus de 13 000 patients traités avec le pantoprazole sodique administré seul pour le traitement d'affections exigeant une acido-suppression.

Les manifestations indésirables suivantes (le plus souvent signalées) ont été rapportées chez des personnes traitées avec le pantoprazole (40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée minimale de 6 mois : céphalées (2,1 %), diarrhée (1,6 %) et nausées (1,2 %).

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au traitement, ont été signalées par les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de longue durée (au moins 6 mois). Étant donné qu'un nombre limité de patients présentaient une infection à *H. Pylori*, on ne peut tirer de conclusions définitives quant aux conséquences à long terme de l'infection à *H. Pylori* et d'un traitement acido-suppressif sur l'inflammation gastrique dans ce sous-groupe de patients.

Fréquence des réactions indésirables au médicament ≥ 1 %, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées à l'administration du pantoprazole à 40 mg

Terme privilégié	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Céphalées	24	2,137
Diarrhée	18	1,603
Nausées	13	1,158

Chez les patients ayant reçu un traitement prolongé à la dose de 20 mg, aucune de ces réactions indésirables n'a été rapportée à une fréquence supérieure à 1 %.

Réactions indésirables au médicament observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg de pantoprazole

Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, flatulence, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, distension abdominale, polypes gastriques, selles liquides, selles fréquentes, éructation, dyspepsie, nausées, vomissements, constipation

Troubles généraux: fatigue

Troubles hépatobiliaires: élévation de l'alanine-aminotransférase, élévation de l'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases

Paramètres de laboratoire: hyperglycémie

Troubles du système nerveux: céphalées, étourdissements, vertiges

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: prurit, éruptions cutanées

Sens particuliers: trouble de la vue

Autre: baisse de la libido

Réactions indésirables au médicament observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 40 mg de pantoprazole

Système cardiovasculaire : tension artérielle élevée, hypertension, ECG anormal

Troubles de l'appareil digestif: flatulence, distension abdominale, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, selles liquides, aggravation du reflux gastrooesophagien, polypes gastriques, malaise abdominal, sensibilité abdominale, constipation, éructation, vomissements, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, oesophagite

Troubles généraux: fatigue, oedème périphérique, pyrexie

Troubles hépatobiliaires: élévation de l'alanine-aminotransférase, élévation de l'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases

Paramètres de laboratoire: hypertriglycémie

Troubles métaboliques et nutritionnels: diminution de l'appétit, gain pondéral

Troubles du système nerveux: dysgueusie, étourdissements, migraine, vertiges

Système respiratoire: toux

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: prurit, éruptions cutanées

Sens particuliers: sécheresse de la bouche, vision brouillé

Autre: néoplasme. Les réactions indésirables énumérées ci-dessous, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au traitement, ont été signalées par les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques à court terme (allant jusqu'à 3 mois)

Réactions indésirables au médicament observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole

Troubles gastro intestinaux: diarrhée, flatulence, nausées, constipation, douleurs abdominales

Troubles du système nerveux: céphalées, étourdissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: prurit

De plus, les manifestations indésirables suivantes, considérées par l'investigateur comme n'étant pas ou probablement pas liées au traitement, ont été signalées par les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de courte et de longue durée.

Manifestations indésirables observées à une fréquence \geq 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole

Affection pseudo-grippale, céphalées, diarrhée

Manifestations indésirables observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole

Bronchite, nausées, dorsalgie, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, infection des voies respiratoires supérieures, blessure non accidentelle, sinusite, douleurs abdominales, étourdissements, arthralgie, vomissements, pharyngite, douleur thoracique, gastro-entérite, dyspepsie, infection des voies urinaires, éructation, pyrexie, toux, dépression, hypertension, douleur des membres, constipation, fatigue, chirurgie, douleur au cou, rhinopharyngite, élévation de l'alanine-aminotransférase, hémorroïdes, douleur, flatulence, infection virale, hypertriglycémie, odontalgie, hypersensibilité, éruptions cutanées, douleurs abdominales basses, pneumonie, distension abdominale, dyspnée, crampes musculaires, rhinite, œdème périphérique, amygdalite, angine de poitrine, cholélithiase, congestion sinusale, grippe, vertiges, insomnie, infection, arthrose, hypercholestérolémie, prurit, eczéma, trouble du sommeil, migraine, élévation de l'aspartate-aminotransférase, hyperglycémie, malaise musculo-squelettique, élévation des triglycérides dans le sang, infarctus du myocarde, tendinite, gain pondéral, hémorragie rectale, cystite, congestion nasale, arthrite, contusion, malaise abdominal, entérite.

Les manifestations indésirables graves ci-dessous, peu importe le rapport de cause à effet, ont été signalées à une fréquence $<$ 0,1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole :

Septicémie.

Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques

Reportez-vous aux alinéas Troubles hépatobiliaires et Paramètres de laboratoire de la section des EFFETS INDÉSIRABLES, la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, et la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.

Manifestations indésirables observées après la commercialisation

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans le cadre du programme de pharmacovigilance et la possibilité d'un rapport de causalité avec le pantoprazole sodique n'a pu être écartée:

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés: réactions allergiques telles qu'éruptions cutanées. Cas très rares d'œdème de Quincke, réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe, la nécro-épidermolyse bulleuse aiguë et la photosensibilité. Cas isolés d'alopécie, d'acné, d'éruptions maculopapuleuses, d'urticaire, de dermatite exfoliatrice.

Troubles du système nerveux: hypokinésie, troubles de la vision (vision brouillée). Rares cas de somnolence, d'insomnie; cas isolés de vertige, de tremblements, d'acouphène, de paresthésie, de nervosité et de photophobie

Troubles de la vision: neuropathie optique ischémique antérieure

Troubles gastro-intestinaux: parfois, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, flatulence; rares cas d'augmentation de l'appétit, de sécheresse de la bouche, de nausées/vomissements, de constipation, de symptômes de dyspepsie, d'éructation acide, de pancréatite, de salivation accrue

Appareil urogénital: cas isolés d'hématurie et d'impuissance. Néphrite interstitielle

Paramètres de laboratoire : dans de rares cas, élévation des enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT), élévation des triglycérides

Hématologie et système lymphatique: pancytopénie et cas isolés d'éosinophilie. Cas très rares de leucopénie et de thrombocytopénie

Troubles généraux: trouble de la parole, très rares cas d'œdème périphérique, élévation de la température corporelle

Troubles hépatobiliaires: très rares cas d'atteinte hépatocellulaire grave se soldant par un ictère, avec ou sans insuffisance hépatique

Affections du système immunitaire: réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique

Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os: élévation de la créatine phosphokinase, dans de rares cas, myalgie et arthralgie. Cas très rares de rhabdomyolyse

Troubles psychiatriques: Confusion, rares cas de dépression, hallucinations, désorientation, confusion, en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants

Autre: cas isolés de malaises

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation médiée par le cytochrome P_{450} suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P_{450}). Des études pharmacocinétiques chez les humains sur les interactions médicamenteuses n'ont pas révélé d'inhibition du métabolisme oxydatif de la part du médicament. On n'a pas observé d'induction du cytochrome P_{450} par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole sodique, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. Il faut tenir compte des modifications de l'absorption lorsque des médicaments dont l'absorption dépend du pH (p. ex., le kétoconazole) sont pris en même temps.

Il a été démontré que l'administration concomitante d'atazanavir à 300 mg / de ritonavir à 100 mg et d'oméprazole (40 mg 1 f.p.j.) ou d'atazanavir à 400 mg et de lansoprazole (60 mg en une seule dose) à des volontaires en santé entraînait une diminution substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir dépend du pH. Par conséquent, tous les IPP, y compris le pantoprazole, ne doivent pas être administrés en même temps que l'atazanavir. Voir CONTRE-INDICATIONS.

Interactions avec d'autres médicaments

Le pantoprazole sodique n'a aucune interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac, le naproxène, le piroxicam, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, l'antipyrine, le diazépam, la phénytoïne, la nifédipine, la théophylline, la digoxine, les contraceptifs oraux et la cyclosporine. L'utilisation concomitante d'antiacides n'affecte pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction pendant l'administration concomitante de warfarine au cours d'études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de variations du rapport normalisé international (INR) ont été signalés durant le traitement concomitant depuis la mise sur le marché du produit. Par conséquent, chez les patients traités par anticoagulants de type coumarine, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine/rapport normalisé international après le début du traitement, à la fin du traitement ou durant l'utilisation intermittente du pantoprazole.

Interactions médicament-aliment

La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur la pharmacocinétique (ASC et C_{max}) du pantoprazole sodique. Voir PHARMACOLOGIE HUMAINE.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des résultats faussement positifs obtenus lors de certaines analyses d'urine effectuées pour le dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) ont été signalés chez des patients recevant la plupart des inhibiteurs de la pompe à protons, y compris le pantoprazole. On devrait envisager l'utilisation d'une méthode de confirmation pour vérifier les résultats positifs.

Autre

De façon générale, le traitement quotidien conjointement à la prise d'un bloquant quelconque de l'acide sur une longue période (p. ex., pendant plus de trois ans) peut donner lieu à une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou à une achlorhydrie. La littérature faisant état de cas rares de carence en cyanocobalamine en rapport avec des traitements inhibiteurs de l'acide, il faut envisager une telle éventualité en présence de symptômes cliniques apparentés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

ULCÈRE DUODÉNAL

La dose recommandée de ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) chez les adultes pour traiter l'ulcère duodéal par voie orale est de 40 mg de pantoprazole une fois par jour, le matin. L'ulcère est habituellement cicatrisé au bout de 2 semaines de traitement. S'il n'est toujours pas cicatrisé après la période initiale de traitement, on recommande un traitement de 2 semaines supplémentaires.

ULCÈRE GASTRIQUE

La dose recommandée chez les adultes pour traiter l'ulcère gastrique par voie orale est de 40 mg de pantoprazole une fois par jour, le matin. L'ulcère est habituellement cicatrisé au bout de 4 semaines de traitement. S'il n'est toujours pas cicatrisé après la période initiale de traitement, on recommande un traitement de 4 semaines supplémentaires.

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO) SYMPTOMATIQUE

La dose recommandée chez les adultes pour le traitement par voie orale des symptômes du RGO, y compris brûlures d'estomac et régurgitation, est de 40 mg une fois par jour pendant un maximum de 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas nettement soulagés après 4 semaines, il est recommandé de faire passer d'autres tests au patient.

OESOPHAGITE PAR REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

La dose recommandée chez les adultes est de 40 mg de pantoprazole une fois par jour, par voie orale, le matin. Dans la majorité des cas, la guérison se produit en l'espace de 4 semaines de traitement. Si l'œsophagite n'est toujours pas guérie après la période initiale de traitement, on recommande un traitement de 4 semaines supplémentaires.

Les doses de 20 mg et de 40 mg administrées à raison d'une fois par jour se sont révélées efficaces dans le maintien de la guérison de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. Si le

traitement d'entretien échoue avec la dose de 20 mg administrée une fois par jour, il est conseillé d'envisager l'utilisation de la dose quotidienne de 40 mg comme traitement d'entretien.

PRÉVENTION DES LÉSIONS GASTRO-INTESTINALES CAUSÉES PAR LES AINS La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg de pantoprazole une fois par jour, par voie orale, le matin.

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose de ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE, il faut la prendre aussitôt que possible à condition que ce ne soit pas bientôt le moment de prendre la prochaine dose. Il ne faut jamais prendre deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise; les patients devraient simplement poursuivre leur traitement selon l'horaire habituel.

Administration

Le pantoprazole sodique est présenté sous forme de comprimé à enrobage entéro-soluble. Il ne faut pas mastiquer ni écraser le comprimé, mais l'avalier entier avec un liquide, le matin, soit avant, durant ou après le petit déjeuner.

Reconstitution : Sans objet.

SURDOSAGE

On a signalé quelques cas de surdosage en rapport avec le pantoprazole. Aucun profil de symptômes constants n'a été observé à la suite de l'ingestion de doses élevées de pantoprazole. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 272 mg de pantoprazole i.v. et des doses uniques allant jusqu'à 240 mg par voie i.v. administrées durant 2 minutes ont été bien tolérées après administration.

Le traitement du surdosage vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien. Le pantoprazole n'est pas éliminé de l'organisme par l'hémodialyse.

Pour les mesures et le traitement à entreprendre suite à un surdosage suspecté d'un médicament, veuillez contacter le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Pantoprazole sodique est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase (la pompe à protons) qui est responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac.

Le pantoprazole sodique est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans l'environnement acide des cellules pariétales après l'absorption. Le pantoprazole sodique est ensuite converti à sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe à l' H^+ , K^+ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Le pantoprazole sodique agit dans un milieu acide ($pH < 3$) et se trouve généralement inactif à un pH plus élevé. Il exerce ses effets pharmacologiques et thérapeutiques au niveau des cellules pariétales sécrétrices d'acide.

Des études cliniques portant sur l'administration intraveineuse (i.v.) et orale du pantoprazole sodique ont révélé que ce dernier inhibait la sécrétion de l'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. Avec l'administration orale quotidienne de 40 mg, l'inhibition était de 51 % le jour 1 et de 85 % le jour 7. Aux jours 1 et 7, l'acidité basale de 24 heures a été réduite respectivement de 37 % et 98 %.

Dans le cadre d'études internationales de longue durée regroupant plus de 800 patients, le taux de gastrinémie à jeun pré-thérapeutique a augmenté en moyenne de 2 à 3 fois durant les premiers mois du traitement par le pantoprazole administré à des doses de 40 mg par jour dans le cadre d'études portant sur le traitement d'entretien du reflux gastro-oesophagien, et de 40 mg ou plus par jour chez des patients présentant un reflux gastro-oesophagien réfractaire. Le taux de gastrinémie à jeun était généralement d'environ 2 à 3 fois le taux observé au début de l'étude pendant une période de suivi allant jusqu'à 4 ans dans le cadre des études cliniques.

Pharmacodynamique

Le pantoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons. Il peut inhiber l' H^+ , K^+ -ATPase, l'enzyme responsable de la sécrétion acide gastrique dans les cellules pariétales de l'estomac, dans une mesure reliée à la dose. Le médicament est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans les canalicules de l'acide des cellules pariétales après l'absorption. C'est là que le pantoprazole est converti à sa forme active de sulfénamide cyclique qui se lie sélectivement à la région de translocation de protons de l'enzyme H^+ , K^+ -ATPase. La sélectivité du pantoprazole est attribuée au fait qu'il n'exerce son effet maximal que dans un milieu très acide ($pH < 3$).

Le pantoprazole demeure généralement inactif lorsque les valeurs du pH sont plus élevées. Puisque le pantoprazole a une action distale aux niveaux des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine).

Pharmacocinétique

Absorption : Le pantoprazole est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entéro-soluble à 40 mg. Comparativement à la forme i.v. du médicament, la biodisponibilité du pantoprazole sodique par voie orale est de 77 % et ne change pas après plusieurs doses. Après une dose orale de 40 mg, la C_{max} est d'environ 2,5 µg/mL avec un t_{max} de 2 à 3 heures. L'aire sous la courbe (ASC) est d'environ 5 µg.h/mL. La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C_{max} du pantoprazole sodique.

Distribution : Le pantoprazole sodique se lie à 98 % aux protéines sériques. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont indépendants de la dose.

Métabolisme : Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Des études avec le pantoprazole chez les humains n'ont pas révélé d'inhibition ni d'activation du cytochrome P₄₅₀ (CYP₄₅₀) dans le foie.

Excrétion : L'élimination rénale constitue la voie d'excrétion principale (environ 82 %) des métabolites du pantoprazole sodique; les métabolites restants sont excrétés dans les fèces. Dans le sérum ainsi que l'urine, le métabolite principal est le desméthylpantoprazole sous forme de conjugué de sulfate. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas tellement plus longue que celle du pantoprazole (environ 1 heure).

Le pantoprazole affiche une pharmacocinétique linéaire, p. ex., l'ASC et la C_{max} augmentent en proportion avec la dose dans les limites de l'éventail posologique de 10 à 80 mg après les administrations i.v. et orale. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont considérés comme étant indépendants de la dose. Après l'administration répétée de pantoprazole par voie i.v. ou orale, l'ASC était semblable à celle d'une dose unique.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du pantoprazole chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Gériatrie :

Suivant l'administration par voie orale d'une dose de 40 mg de pantoprazole durant 7 jours consécutifs, il s'est produit chez les volontaires âgés, comparativement aux volontaires plus jeunes, une augmentation de l'ASC (35 %) et de la C_{max} (22 %) du pantoprazole. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg, on a par ailleurs noté une augmentation de l'ASC (43 %) et de la C_{max} (26 %) chez les volontaires âgés, comparativement aux volontaires plus jeunes. Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé.

Insuffisance hépatique :

Après l'administration d'une dose de 40 mg de pantoprazole, chez les patients atteints de cirrhose du foie, comparativement aux sujets en santé, la demi-vie a augmenté à 7 et à 9 h, l'ASC s'est accrue d'un facteur de 5 à 7 et la C_{max} , d'un facteur de 1,5. De même, suivant l'administration d'une dose de 20 mg, l'ASC s'est accrue d'un facteur de 5,5 et la C_{max} , d'un facteur de 1,3 chez les patients atteints de cirrhose grave du foie comparativement aux sujets en santé. Étant donnée la pharmacocinétique linéaire du pantoprazole, il y a augmentation de l'ASC par un facteur de 2,75 chez les patients atteints de cirrhose grave du foie après l'administration d'une dose de 20 mg, par comparaison aux sujets en santé après l'administration d'une dose de 40 mg. Chez les patients accusant une hépatopathie grave, la dose quotidienne de pantoprazole ne devrait donc pas dépasser, en règle générale, 20 mg.

Insuffisance rénale :

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, les paramètres pharmacocinétiques du pantoprazole sodique se sont avérés être analogues à ceux notés chez les sujets en santé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux ni chez les patients sous hémodialyse, étant donné que la différence de l'ASC entre les dialysés et les sujets qui ne le sont pas n'est que de 4 %.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 à 30 °C dans l'emballage recommandé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pr ratio-PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) est offert sous forme de comprimés à enrobage entérosoluble conçus pour l'administration par voie orale.

ratio-PANTOPRAZOLE 20 mg

Un comprimé jaune, ovale, biconvexe, enrobé avec "P22" imprimé à l'encre sur un côté et "rph" sur l'autre contient 20 mg de pantoprazole sodique sesquihydrate.

Ingrédients non médicinaux : béhénate de glycérol, bicarbonate de soude, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydrate, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, polyalcool de vinyle, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, silice colloïdale anhydre, talc et triacétine. Disponible en bouteilles de 100.

ratio-PANTOPRAZOLE 40 mg

Un comprimé jaune, ovale, biconvexe, enrobé avec "P21" imprimé à l'encre sur un côté et "rph" sur l'autre contient 40 mg de pantoprazole sodique sesquihydrate.

Ingrédients non médicinaux : béhénate de glycérol, bicarbonate de soude, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydrate, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, polyalcool de vinyle, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, silice colloïdale anhydre, talc et triacétine. Disponible en bouteilles de 100 et 500.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

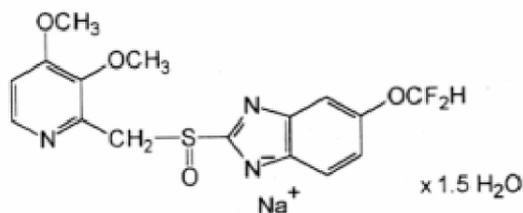
Substance pharmaceutique

Nom propre : pantoprazole sodique

Nom chimique : sesquihydrate sodique de [5-(difluorométhoxy)-2-[(3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)-méthyl]-sulfonyl]-1 H-benzimidazole

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16} H_{14} F_2 N_3 NaO_4 S \times 1.5 H_2 O$ M_r : 432,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité dans des solvants courants (p. ex., eau, alcools, chloroforme, acétone, acides dilués, etc.) : Le pantoprazole sodique est facilement soluble dans l'éthanol et l'eau et pratiquement insoluble dans l'hexane.

pH : solution aqueuse 1 % : 10,05
solution aqueuse 10 % : 10,85

pKa : 3,94 pyridine;
8,23 benzimidazole

ESSAIS CLINIQUES

Une étude comparative de biodisponibilité à l'aveugle, croisée à deux voies, randomisée, a été effectuée auprès de 48 hommes en bonne santé sous des conditions de jeûne. 1 x 40 mg comprimés de ratio-PANTOPRAZOLE et PANTOLOC[®] furent administrés et permet de démontrer que ratio-PANTOPRAZOLE est bioéquivalent à PANTOLOC[®].

Pantoprazole (1 x 40 mg) D'après des données mesurées Non corrigé pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	ratio-PANTOPRAZOLE 40 mg EC Comprimés	PANTOLOC [†] 40 mg EC Comprimés	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (h·pg/mL)	5563.1 6443.5 (63.6)	5148.0 6069.4 (67.1)	108.06	104.77-111.47
ASC _∞ (h·pg/mL)	5767.7 6862.7 (74.4)	5375.1 6548.6 (79.6)	107.30	104.12-110.59
C _{max} (pg/mL)	2937.2 3067.6 (31.1)	2865.1 3029.8 (34.3)	102.52	97.97-107.27
T _{max} [§] (h)	2.00 (0.50- 6.00)	2.67 (1.00-6.00)		
T _{1/2} [€] (h)	1.38 (66.5)	1.38 (82.3)		

[†] fabricant: Solvay Pharma Inc. Canada / Altana Pharma AG Allemagne; [pays d'achat: Canada.](#)

[§] Exprimé sous forme de médiane (portée) seulement

[€] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Une étude comparative de biodisponibilité à l'aveugle, croisée à deux voies, randomisée, a été effectuée auprès de 48 hommes en bonne santé sous des conditions d'alimentation. 1 x 40 mg comprimés de ratio-PANTOPRAZOLE et PANTOLOC[®] furent administrés et permet de démontrer que ratio-PANTOPRAZOLE est bioéquivalent à PANTOLOC[®].

Pantoprazole (1 x 40 mg) D'après des données mesurées Non corrigé pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	ratio- PANTOPRAZOLE 40 mg EC Comprimés	PANTOLOC [†] 40 mg EC Comprimés	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (h·pg/mL)	3797.4 4256.4 (45.0)	3810.2 4202.5 (47.5)	99.66	83.45- 119.03
ASC _∞ (h·pg/mL)	3906.9 4355.5 (44.4)	3889.9 4280.3 (46.9)	100.44	84.92-118.79
C _{max} (pg/mL)	2088.0 2307.1 (36.1)	2343.1 2496.8 (33.5)	89.11	70.03-113.39
T _{max} [§] (h)	6.00 (2.00-20.00)	6.00 (3.00-8.00)		
T _{1/2} ^ε (h)	1.13 (46.8)	1.00 (20.5)		

[†] fabricant: Solvay Pharma Inc. Canada / Altana Pharma AG Allemagne pays d'achat: [Canada](#).

[§] Exprimé sous forme de médiane (portée) seulement

^ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Reflux gastro-oesophagien symptomatique

Dans une étude américaine, contrôlée par placebo et menée auprès de 538 patients, une proportion notablement plus élevée de patients traités par pantoprazole 40 mg ont connu un soulagement complet des brûlures d'estomac (pyrosis) diurnes et nocturnes, et une absence de régurgitation dès le premier jour de traitement, comparativement au placebo. De plus, les patients sous pantoprazole ont consommé nettement moins de comprimés antiacides par jour que ceux qui ont reçu le placebo.

Dans une deuxième étude réalisée aux É.-U. et regroupant 215 patients, une proportion significativement supérieure de patients dans les groupes de traitement par pantoprazole a bénéficié d'un soulagement complet des brûlures d'estomac nocturnes et des problèmes de régurgitation dès le premier jour du traitement, et des brûlures d'estomac diurnes dès le deuxième

jour de traitement, comparativement à ceux qui ont reçu 150 mg de nizatidine deux fois par jour. Les patients sous pantoprazole ont consommé nettement moins de comprimés antiacides par jour que ceux qui ont reçu la nizatidine.

Prévention des lésions gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Deux études déterminantes ont été menées afin d'évaluer l'effet de PANTOLOC® dans la prévention de la survenue de lésions gastro-intestinales notables par endoscopie chez des patients qui, au début de l'étude, ne présentaient aucune lésion gastro-intestinale décelable par endoscopie, mais qui accusaient un risque accru de lésions au niveau des voies digestives supérieures induites par les AINS.

Voici les critères d'efficacité utilisés dans le cadre des études :

- Échec thérapeutique – Défini comme étant la « détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions et/ou pétéchies au niveau de l'estomac ou du duodénum; d'oesophagite par reflux gastro-oesophagien; et/ou d'un événement indésirable (évalué comme étant « probablement » ou « certainement » lié au médicament à l'étude); et/ou la survenue de symptômes gastro-intestinaux ayant commandé l'arrêt prématuré du traitement ».
- Échec endoscopique – Défini comme étant la « détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions/pétéchies au niveau de l'estomac ou du duodénum, et/ou, d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien ».
- Échec symptomatique – Défini comme étant la survenue de symptômes gastro-intestinaux sévères tels que pyrosis (brûlures d'estomac), douleur épigastrique, sensations d'oppression rétrosternale, douleurs abdominales, éructation d'air, éructation d'acide, douleur à la déglutition, nausées, haut-le-coeur, vomissements (symptômes souvent regroupés collectivement sous l'appellation de symptômes dyspeptiques), y compris des événements indésirables d'intensité sévère tout au moins « probablement » reliés et se rapportant aux voies digestives.

Le tableau ci-dessous présente les résultats des études menées auprès de patients qui nécessitaient un traitement continu par AINS et qui étaient exposés à un risque accru de lésions gastro-intestinales associées aux AINS.

Effet de PANTOLOC® dans la prévention de la survenue de lésions gastro-intestinales notables par endoscopie chez des patients qui nécessitent un traitement continu par AINS et qui sont exposés à un risque accru de lésions gastro-intestinales hautes associées aux AINS

En rémission d'après les critères d'efficacité :	Intervalle écoulé (mois)	Étude 1 : Pantoprazole 20 mg 1 f.p.j. (P20) vs pantoprazole 40 mg 1 f.p.j. (P40) vs oméprazole 20 mg 1 f.p.j. (O20)			Étude 2 : Pantoprazole 20 mg 1 f.p.j. (P20) vs misoprostol 200 µg 2 f.p.j. (M200)		
		Taux de rémission (%)			Taux de rémission (%)		
		P20 n = 196	P40 n = 199	O20 n = 200	P20 n = 257	M200 n = 258	valeur p P20 vs M200
Échec thérapeutique	0-3	94,2	97,2	93,8	92,5	78,7	< 0,001
	0-6	89,8	93,1	88,7	89,3	70,3	< 0,001
Échec endoscopique	0-3	95,9	98,9	96,0	98,0	95,3	0,16
	0-6	91,4	95,3	93,3	94,7	85,7	0,005

Échec symptomatique	0-3	98,8	100	98,8	98,5	92,3	0,004
	0-6	98,1	100	98,1	98,5	91,7	0,002

La désignation « en rémission » est définie comme regroupant les patients chez lesquels aucun problème n'a été noté (p. ex., ni « échec thérapeutique », ni « échec endoscopique », ni « échec symptomatique » après 6 mois). Les taux de rémission ont été obtenus par soustraction des échecs de 100 %.

Dans une étude de six mois regroupant 595 patients qui nécessitaient un traitement continu par AINS, le traitement par pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. était l'équivalent, pour cette indication, du traitement par pantoprazole à 40 mg 1 f.p.j. et du traitement par oméprazole à 20 mg 1 f.p.j.

Prévention de la rechute de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien

En outre, le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études de non infériorité, randomisées, à double insu avec groupe parallèle réalisées en Europe. Les patients admissibles aux deux études présentaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II or III (Savary-Miller) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence de l'œsophagite érosive ('rechute') confirmée par endoscopie. Le pantoprazole à 40 mg n'est pas inférieur au pantoprazole à 20 mg, ce qui signifie que les patients traités par le pantoprazole à 40 mg n'ont pas montré une réduction moindre du pourcentage de rechute à 12 mois comparativement à ceux traités par le pantoprazole à 20 mg.

Maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive : Proportion de patients en rechute dans les études individuelles et les études regroupées à 12 mois (études européennes)*.

Étude	Mois	Taux de rechute (%)		Différence entre le traitement et l'IC à 95 % (%)
		Pantoprazole 40 mg	Pantoprazole 20 mg	
FK3028	12	39/174 (22)	45/174 (26)	- 3,5 (- 12,4; 5,5)
FK3033	12	30/151 (20)	49/161 (30)	- 10,6 (- 20; - 1)
Données regroupées	12	69/325 (21)	94/335 (28)	- 6,8 (- 13,4; - 0,3)

Âge moyen dans l'étude FK3028 : 56 ans, âge moyen dans l'étude FK3033 : 50 ans, FK3028 : 35 % de femmes / 65 % d'hommes, FK3033 : 28 % de femmes / 72 % d'hommes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Pharmacodynamique :

In vivo, le pantoprazole a produit une inhibition marquée et prolongée de la sécrétion acide basale ainsi que de la sécrétion acide stimulée avec des valeurs de la dose efficace médiane (DE₅₀) de 0,2 à 2,4 mg/kg chez les rats et les chiens. En plus d'avoir fait l'objet d'études sur l'administration de doses uniques, le pantoprazole a aussi subi des tests sur l'administration de doses orales répétées (p. ex., pendant une pH-métrie de 24 h chez des chiens après stimulation à la pentagastrine). Bien qu'une dose de 1,2 mg/kg n'ait pas entraîné d'élévation significative du pH au jour 1, les valeurs du pH ont atteint entre 4 et 7 après 5 jours de traitement. Cet effet cessait d'être observé 18 heures après l'administration de la dernière dose. Dans de nombreux modèles d'ulcère gastrique chez le rat, le pantoprazole a démontré une activité antiulcéreuse.

Parallèlement à l'inhibition profonde de la sécrétion acide gastrique, le pantoprazole a provoqué une augmentation des concentrations sériques de gastrine liée à la dose, jusqu'à des valeurs de plus de 1 000 pg/mL à partir d'un niveau témoin d'environ 100 pg/mL. L'hypergastrinémie persistante chez les rats suite à des doses élevées de pantoprazole a donné lieu à des transformations hyperplasiques de la muqueuse fundique avec une densité accrue des cellules gastriques entérochromaffines (ECL). Ces transformations ont été réversibles durant les périodes de rétablissement sans médicaments.

On a mené une batterie d'épreuves pharmacologiques types à doses élevées pendant lesquelles on n'a décelé aucun effet du pantoprazole sur les systèmes nerveux central et périphérique. Chez des chiens conscients, ainsi que des chats sous anesthésie, recevant des doses i.v. uniques allant jusqu'à 10 mg/kg de pantoprazole, on n'a pas observé de modification régulière quant à la fréquence respiratoire, l'ECG, l'EEG, la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Des doses plus élevées ont donné lieu à des réductions modérées et transitoires de la tension artérielle et à des modifications variables de la fréquence cardiaque. On n'a décelé aucun effet du pantoprazole

sur la fonction rénale et les fonctions autonomes comme les sécrétions pancréatique et biliaire, la motilité gastro-intestinale et la température corporelle.

Aucune modification régulière des effets de l'éthanol, du pentobarbitone ou de l'hexobarbitone n'a été provoquée par le pantoprazole; seules des doses supérieures à 300 mg/kg ont prolongé les effets du diazépam.

Pharmacocinétique :

Absorption et distribution

Le pantoprazole est absorbé rapidement chez le rat comme le chien. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 15 à 20 minutes chez le rat et après 1 heure environ chez le chien. La biodisponibilité orale du médicament est de 33 % chez le rat et de 49 % chez le chien. Des études par autoradiographie et sur la distribution quantitative dans les tissus ont démontré qu'après l'absorption, le pantoprazole est réparti rapidement aux sites extravasculaires. On a constaté qu'après l'administration du pantoprazole, la distribution de la radioactivité dans le sang et dans la plupart des organes est d'abord uniforme. Après 16 heures, le pantoprazole radiomarqué est localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, toute la radioactivité administrée a été excrétée. Le pantoprazole radiomarqué ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'à un très faible degré. Sa liaison aux protéines chez le rat et le chien est respectivement de 95 % et 86 %.

Métabolisme et excrétion

Le pantoprazole subit un important métabolisme. L'oxydation et la réduction qui se produisent à divers sites de la molécule, avec des réactions de stade II (sulfatation et glucuronocouplage) et leurs différentes combinaisons, ont pour résultat la formation de divers métabolites. Chez les rats et les chiens, de 29 à 33 % de la dose de pantoprazole est excrétée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites dans les fèces après élimination biliaire. On ne retrouve pratiquement aucune molécule mère dans l'excreta.

On a étudié le passage mammoglandulaire et le transport transplacentaire chez le rat au moyen de pantoprazole radiomarqué. Un maximum de 0,23 % de la dose administrée est excrétée dans le lait. La radioactivité a pénétré dans le placenta avec 0,1 à 0,2 % de la dose/g de tissu foetal le premier jour après l'administration du médicament par voie orale.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacodynamique :

Le pantoprazole est un puissant inhibiteur de la sécrétion acide gastrique. On en a fait la preuve en employant une technique d'aspiration de l'acide gastrique, ainsi qu'une surveillance continue du pH intragastrique. En utilisant la technique d'aspiration, on a aussi montré que le pantoprazole provoquait une réduction, liée à la dose, du volume acide gastrique sécrété.

Tableau 1 : Pourcentage d'inhibition du débit d'acide stimulé par l'administration de pentagastrine (DASP) chez des volontaires en santé après des doses orales uniques de pantoprazole contre placebo pendant les 4 à 7 heures après la dose.

Dose	% moyen d'inhibition du DASP
------	------------------------------

6 mg	13 %
10 mg	24 %
20 mg	27 %
40 mg	42 %
60 mg	54 %
80 mg	80 %
100 mg	82 %

L'administration orale de 40 mg a entraîné une inhibition efficace de la sécrétion acide gastrique. Le pantoprazole à 40 mg était significativement supérieur au traitement type par inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine (300 mg de ranitidine le soir) par rapport au pH médian de 24 h et au pH de jour; il ne l'était toutefois pas pour les mesures prises la nuit.

Tableau 2 : Effets d'un traitement d'une semaine administré par voie orale chez des volontaires en santé avec placebo, pantoprazole 40 mg le matin, et traitement type avec 300 mg de ranitidine le soir.

Période de la journée		pH médian	
	Placebo	Pantoprazole 40 mg	Ranitidine 300 mg
8 h - 20 h (24 h)	1,6	4,2*	2,7
8 h - 22 h (de jour)	1,8	4,4*	2,0
22 h - 8 h (de nuit)	1,3	3,1	3,7

* $p < 0,05$ contre ranitidine

Le fait d'augmenter la dose monoquotidienne de pantoprazole de 40 mg à 80 mg n'a pas donné un pH médian de 24 h significativement plus élevé.

Tableau 3 : Effet du pantoprazole oral chez des volontaires en santé sur le pH médian de 24 heures au jour 7 (40 contre 80 mg).

40 mg	80 mg	
3.8	3.85	n.s.

n.s= non significatif

Par conséquent, l'administration monoquotidienne de 40 mg de pantoprazole devrait suffire pour le traitement de la plupart des patients qui ont des maladies acido-peptiques.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de pantoprazole est de 77 %. Les concentrations sériques maximales de pantoprazole sont atteintes en moins de 2,5 heures, environ, après la prise orale. Suivant une dose de 40 mg, des concentrations sériques moyennes maximales d'environ 2 µg/mL et 3 µg/mL sont atteintes après 2 à 3 heures. Les aliments n'exercent aucun effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C_{max} . Cependant, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales augmente légèrement lorsque le médicament est administré avec un petit déjeuner hypercalorique. Compte tenu de la longue durée d'action du pantoprazole, qui dépasse largement la période pendant laquelle les concentrations sériques sont mesurables, cette variation observée pour le t_{max} est considérée sans importance sur le plan clinique.

Le pantoprazole est lié aux protéines sériques à environ 98 %.

Malgré la demi-vie d'élimination relativement courte du pantoprazole, soit d'environ 1 heure, l'effet antisécréteur augmente durant son administration monoquotidienne répétée, montrant ainsi que la durée d'action dépasse largement la demi-vie d'élimination sérique. Cela signifie qu'il n'y a pas de corrélation directe entre les concentrations sériques et l'action pharmacodynamique.

Le pantoprazole administré le matin donnait des résultats significativement supérieurs aux doses du soir en ce qui concerne le pH intragastrique sur 24 heures, donc on devrait recommander aux patients de prendre leur dose le matin. Puisque le fait de prendre la dose avant le petit déjeuner n'a pas influé sur la C_{max} et l'ASC, qui caractérisent le taux et l'ampleur de l'absorption, il n'est pas nécessaire d'exiger que le pantoprazole soit pris spécifiquement avant ou après le petit déjeuner.

Le pantoprazole subit une transformation métabolique dans le foie. Environ 82 % de la dose orale est éliminée par les reins et le restant par les fèces. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des sulfoconjugués formés après la déméthylation à la fraction de pyridine, le groupe sulfoxyde étant soit retenu (M2, métabolite principal), ou oxydé à l'état de sulfone (M1), ou réduit à l'état de sulfure (M3). Ces métabolites sont aussi décelés dans l'urine (métabolite principal M2). On trouve aussi des dérivés avec de l'acide glucuronique dans l'urine.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Dans des études de toxicité aiguë chez les souris, on a trouvé que les valeurs moyennes de la dose létale (DL_{50}) pour le pantoprazole se situait aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration i.v. et autour de 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes étaient d'environ 250 mg/kg pour l'administration i.v. et > 1 000 mg/kg pour l'administration orale.

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur le B8810-044, le principal produit de dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de DL_{50} chez la souris (119 à 167 mg/kg) et chez le rat (73 à 82 mg/kg) étaient inférieures à celles du pantoprazole lui-même après l'injection intraveineuse, mais les symptômes toxiques s'apparentaient à ceux observés pour le médicament. On a aussi effectué une étude chez le rat sur l'administration de doses répétées de ce produit de dégradation par voie intraveineuse pendant 4 semaines. On a administré

5 et 25 mg de B8810-044/kg aux rats, tandis qu'on administrait 25 mg/kg de pantoprazole au groupe de contrôle. On a observé des fibrillations musculaires immédiatement après avoir injecté 25 mg/kg de produit de dégradation aux rats, mais ces symptômes étaient absents chez les animaux traités avec du pantoprazole. Les composés étaient toutefois comparables à tous les autres niveaux.

Tableau 6 : Études de toxicité aiguë avec le pantoprazole

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL50* approx. (mg/kg)
Souris	M	p.o.	> 1 000
	F	p.o.	747
Souris	M	i.v.	399
	F	i.v.	395
Rat	M	p.o.	1343
	F	p.o.	1037
Rat	M	i.v.	330
	F	i.v.	343
Chien	M/F	p.o.	300-1 000**
	M/F	i.v.	150-300

* Les doses se rapportent au sel sodique administré en solution.

** sel sodique sous forme de poudre sèche dans des gélules

Les symptômes observés après l'administration de doses létales orales ou i.v. étaient semblables chez les rats et les souris : les animaux ont manifesté de l'ataxie, une diminution de l'activité, de l'hypothermie et de la prostration. Les animaux survivants se sont rétablis sans incident. Chez des chiens ayant reçu des doses orales létales, on a observé du ptyalisme, des tremblements, de la léthargie, de la prostration et un coma; la mort est survenue le lendemain. On a noté de l'ataxie, des tremblements et une position en décubitus ventral aux doses orales et i.v. sublétales, mais les survivants se sont rétablis rapidement et semblaient revenus à leur état normal après la période d'observation de 2 semaines.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Les doses orales quotidiennes de pantoprazole dans les études de doses répétées de 1 et 6 mois chez les rats SD étaient respectivement de 1, 5, 20 et 500 mg/kg et de 0,8, de 4, de 16 et de 320 mg/kg; les doses pour l'étude i.v. de 1 mois chez les rats étaient de 1, 5 et 30 mg/kg.

Une étude de 12 mois sur la toxicité chez les rats SD a été menée à raison de doses orales quotidiennes de 5, 50 et 300 mg/kg. Les doses orales quotidiennes dans les études de 1 et 6 mois chez les chiens (beagles) étaient respectivement de 7,5, de 15, de 30 et de 100 mg/kg et de 5, 15, 30 et 60 mg/kg. On a administré des doses orales quotidiennes de 2,5, de 15 et de 60 mg/kg dans l'étude de 12 mois chez les chiens.

L'hypergastrinémie était fonction de la dose reçue et a été observée à toutes les doses analysées dans les études mentionnées ci-dessus, mais elle était réversible à l'arrêt du traitement. Les effets médicamenteux sur l'estomac comprenaient l'augmentation du poids de l'estomac et des modifications de la morphologie de la muqueuse. Dans l'étude de 6 mois chez les rats, on a observé une augmentation du poids de l'estomac et des transformations cellulaires à toutes les doses. Dans l'étude de 1 mois chez les rats, on a décelé des modifications gastriques à 5 mg/kg, mais pas à 1 mg/kg. Chez les chiens, on a noté une hausse du poids de l'estomac à toutes les doses étudiées. On n'a pas décelé de modification des cellules gastriques aux doses orales respectives de 7,5 ou 5 mg/kg dans les études de 1 et 6 mois menées chez les chiens. Chez les deux espèces, la plupart des effets gastriques étaient réversibles après une période de rétablissement de 4 ou 8 semaines. On estimait que l'hypergastrinémie et les modifications gastriques découlaient de l'action pharmacologique du composé, soit l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion acide.

On a jugé que l'augmentation du poids du foie dans les études chez les rats était une conséquence de l'induction des systèmes hépatiques qui métabolisent les médicaments, et on a découvert qu'elle était associée à l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire à la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois et aux doses de 50 et 300 mg/kg après 12 mois de traitement. On a également décelé une augmentation du poids du foie à la dose de 16 mg/kg chez les rats mâles dans l'étude de 6 mois ainsi qu'à la dose de 500 mg/kg, mais pas à celle de 20 mg/kg, dans l'étude de 1 mois. On a noté une augmentation du poids du foie chez des chiens mâles appartenant à tous les groupes de dose dans le cadre de l'étude de 1 mois, bien que seules les femelles recevant 100 mg/kg aient été affectées de façon semblable dans cette même étude. Après l'administration de 30 ou 60 mg/kg pendant 6 mois, le poids du foie des mâles ainsi que des femelles avait augmenté, mais cela ne s'est pas produit dans le groupe recevant la dose de 15 mg/kg. Dans l'étude de 12 mois, le poids du foie n'a augmenté que chez les chiennes qui recevaient la dose de 60 mg/kg. Il n'y avait pas de lésions hépatiques correspondant à l'augmentation du poids du foie dans les études sur les chiens. Chez ces derniers, on a attribué l'augmentation du poids du foie à une activation des systèmes hépatiques qui métabolisent les médicaments, comme chez les rats.

Dans les études chez les animaux, l'activation thyroïdienne est due au métabolisme rapide des hormones thyroïdiennes dans le foie et on l'a décrite de façon semblable pour d'autres médicaments. Le poids de la thyroïde a augmenté chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg au cours de l'étude de 1 mois menée chez les rats et à 320 mg/kg chez les rats de l'étude de 6 mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes a été notée chez les femelles à ces doses, chez les rats recevant les doses de 50 et 300 mg/kg au cours de l'étude de 12 mois, ainsi que chez quelques femelles à 16 mg/kg durant l'étude de 6 mois. Il n'y a pas eu d'effet sur la thyroïde des rats à la dose orale de 5 mg/kg ou moins, même après 1 an. Chez le chien, on n'a pas observé d'effets sur la thyroïde après 4 semaines. On a observé de légères augmentations du poids de la thyroïde indépendantes de la dose administrée après 6 mois, mais sans transformations histologiques. Dans l'étude de 12 mois, les poids relatifs de la thyroïde chez le groupe à 60 mg/kg n'étaient que légèrement plus élevés que ceux des chiens témoins, et les changements n'ont été décelés sur le plan histologique que chez quelques animaux qui recevaient moins de 15 et 60 mg/kg. Chez les deux espèces, les modifications étaient réversibles.

On a noté une augmentation des valeurs de cholestérolémie dans tous les groupes des études de 6

et 12 mois chez les chiens et dans tous les groupes de l'étude de 12 mois chez les rats. Les hausses étaient légères, et réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans les études menées chez les chiens, des doses orales de pantoprazole à 15 mg/kg ou plus ont causé de l'œdème pulmonaire transitoire chez une proportion de chiens naîfs durant la première semaine d'administration du médicament. L'œdème pulmonaire a provoqué la mort chez quelques chiens après des doses orales répétées de 15 mg/kg ou plus. Tout semble prouver que la toxicité pulmonaire est le fait d'un métabolite thiol qui ne survient pas chez l'humain. On n'a pas décelé de preuves d'œdème pulmonaire chez les chiens à une dose orale de 7,5 mg/kg, ni à 60 mg/kg lors d'une administration quotidienne pour une période de 6 ou 12 mois, après l'augmentation graduelle de la dose sur une période d'une semaine.

POUVOIR CANCÉROGÈNE

Trois études sur le pouvoir cancérogène ont été menées avec le pantoprazole :

- Une étude de 24 mois chez des rats SD ayant reçu des doses orales de 0,5, 5, 50 et 200 mg/kg/jour.
- Une étude de 24 mois chez des rats Fischer-344 auxquels on a administré, par voie orale, des doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour.
- Une étude de 24 mois chez des souris B6C3F1 ayant reçu des doses orales de 5, 25 et 150 mg/kg/jour.

Une fois par jour, on a administré, par gavage oral, du pantoprazole dissout dans de l'eau distillée à des groupes de 50 souris B6C3F1 mâles et de 50 souris B6C3F1 femelles à des doses de 5, 25 ou 150 mg/kg. Un groupe témoin identique a reçu des doses d'eau distillée (pH de 10), tandis qu'un deuxième groupe témoin identique n'a pas reçu de traitement. Dans la première étude menée chez les rats, le pantoprazole a été administré une fois par jour par gavage oral à des groupes de 70 rats SD et de 70 rates SD à des doses de 0,5, de 5, de 50 et de 200 mg/kg. Un groupe témoin de 70 rats et 70 rates ont reçu l'excipient. Dans le cadre de la deuxième étude sur le rat, on a administré, une fois par jour, par gavage oral, des doses de 5, 15 et 50 mg/kg de pantoprazole à des groupes composés de 50 rats Fischer-344 et de 50 rates Fischer-344. On a administré l'excipient à un groupe témoin composé de 50 rats et de 50 rates, tandis qu'un autre groupe n'a fait l'objet d'aucun traitement.

Dans le cadre de la première étude de 2 ans menée sur le pouvoir cancérogène chez les rats, qui correspond à un traitement à vie pour les rats, on a trouvé des néoplasmes neuroendocriniens dans l'estomac de mâles ayant reçu des doses d'au moins 50 mg/kg/jour et de femelles ayant reçu des doses d'au moins 0,5 mg/kg/jour. Les tumeurs se sont manifestées à une période tardive dans la vie des animaux (seulement après 17 mois de traitement), tandis qu'on n'a trouvé aucune tumeur chez les rats traités à raison d'une dose encore plus élevée pendant 1 an. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par des benzimidazoles de substitution a fait l'objet d'une étude approfondie, et on le considère comme étant le fait de concentrations sériques élevées de gastrine notées chez le rat durant le traitement prolongé. Dans le cadre de la deuxième étude sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat, on a décelé des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac de tous les groupes de femelles traitées

et dans les groupes de mâles auxquels on a administré des doses de 15 et 50 mg/kg. Aucune métastase provenant des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac n'a été décelée.

On n'a pas observé de néoplasmes des cellules ECL dans l'étude sur le pouvoir cancérogène chez les souris (24 mois) ni dans les études prolongées chez les chiens. Dans des études cliniques où le pantoprazole a été administré à des doses allant jusqu'à 80 mg, la densité des cellules ECL n'a presque pas changé.

L'étude microscopique de tissus du rat (première étude sur le pouvoir cancérogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a démontré une augmentation de la fréquence de manifestation de tumeurs hépatiques bénignes chez les groupes recevant 50 et 200 mg/kg, ainsi que de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles recevant la dose de 200 mg/kg. Il y avait une fréquence légèrement plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles dans le groupe à 150 mg/kg que dans l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. Il existait aussi d'autres modifications de la morphologie hépatique. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec la dose, et la nécrose hépatocellulaire a connu une hausse à la dose la plus élevée des études chez les rats et les souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez les souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles à 150 mg/kg ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de souris. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu un traitement à 50 mg/kg et chez les rats mâles ayant reçu un traitement à 200 mg/kg était aussi dans les limites observées chez les témoins historiques du rat. Ces tumeurs sont apparues tard durant la vie des animaux et la plupart étaient bénignes. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs après des traitements prolongés au pantoprazole est associé à l'induction enzymatique menant à l'hépatomégalie et l'hypertrophie centrolobulaire et est caractérisé par l'induction tumorale de faible fréquence uniquement à des doses élevées. Étant donné que le pantoprazole agit de façon semblable au phénobarbital, en provoquant une hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire et une induction enzymatique dans les études de courte durée, il est probable que le mécanisme d'action pour l'induction de tumeurs hépatiques observé dans les études prolongées chez les rongeurs soit aussi identique. La présence de tumeurs hépatocellulaires chez des rongeurs exposés à des doses élevées de pantoprazole n'indique pas de risque de pouvoir cancérogène chez l'humain.

Chez les rats recevant 200 mg/kg/jour de pantoprazole, on a observé une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde. La fréquence de ces tumeurs de la thyroïde ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de rats. On n'a pas observé de néoplasme thyroïdien durant l'étude de 12 mois. La dose sans effet pour les rats et les rates est de 50 mg/kg, ce qui équivaut à 100 fois la dose la plus couramment employée chez les humains (c.-à-d. 40 mg). L'effet du pantoprazole sur la thyroïde est secondaire aux effets sur l'induction enzymatique du foie qui entraîne la stimulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. En conséquence, la production de thyrotropine (TSH) augmente et produit un effet trophique sur la glande thyroïdienne. Des études cliniques ont mis en évidence qu'il ne se produit ni induction enzymatique du foie, ni modifications des paramètres hormonaux de la thyroïde chez les humains, après l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole.

Les tumeurs provoquées par le pantoprazole chez les rats et les souris étaient le résultat de mécanismes non génotoxiques non pertinents chez les humains. Les tumeurs ont été provoquées chez les rongeurs à des doses qui les ont soumis à des expositions plus élevées que lors d'une utilisation thérapeutique chez les humains. D'après les données cinétiques, les rats qui ont reçu 200 mg/kg de pantoprazole étaient soumis à une exposition 22,5 fois plus élevée que les humains qui reçoivent des doses orales de 40 mg. Les souris qui ont reçu 150 mg/kg ont été exposées à 2,5 fois plus de pantoprazole que les humains.

POUVOIR MUTAGÈNE

Le pantoprazole a fait l'objet de plusieurs études sur le pouvoir mutagène. Le pantoprazole n'a montré aucun pouvoir mutagène lors du test d'Ames, de l'analyse *in vivo* des anomalies chromosomiques de la moelle osseuse chez le rat, de l'analyse du lymphome chez la souris, des

deux tests *in vitro* de mutation génétique des cellules ovariennes chez les hamsters chinois et des deux tests *in vivo* du micronoyau chez la souris. Le pantoprazole a montré un pouvoir mutagène dans trois des quatre essais *in vitro* sur les anomalies chromosomiques dans les lymphocytes humains. Les tests *in vitro* ont été menés en la présence et en l'absence d'activation métabolique. Les résultats des tests *in vitro* avec des hépatocytes de rat quant à la capacité du pantoprazole à induire la synthèse de réparation de l'ADN se sont révélés négatifs. En outre, une analyse de liaison covalente de l'ADN dans le foie de rat n'a montré aucune liaison pertinente sur un plan biologique du pantoprazole à l'ADN.

Par ailleurs, deux analyses *in vitro* de la transformation cellulaire menées au moyen de différents types de cellules ont été effectuées pour aider à l'interprétation des études sur le pouvoir cancérogène chez les rongeurs; le pantoprazole n'a pas accéléré la transformation morphologique des types de cellules employés dans ni l'une ni l'autre de ces études.

Une bio-analyse de la mutation bactériologique effectuée avec le produit de dégradation B8810-044 n'a révélé aucun potentiel mutagène.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Le pantoprazole n'a exercé aucun effet tératogène chez les rats et chez les lapins aux doses allant jusqu'à 450 et 40 mg/kg/jour (gavage), et jusqu'à 20 et 15 mg/kg/jour (injection i.v.), respectivement.

Chez les rats mâles, le traitement par le pantoprazole à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg *per os* pendant 127 jours n'a pas affecté la fécondité. Chez des rates gravides, le traitement a provoqué des effets de toxicité foetale reliés à la dose : augmentation des décès prénataux et postnataux (450 mg/kg/jour), diminution du poids du foetus et retard de l'ossification squelettique (150 mg/kg/jour), et réduction du poids du raton (15 mg/kg/jour). Ces résultats peuvent s'expliquer par la toxicité maternelle du pantoprazole aux doses élevées et/ou le transport transplacentaire du pantoprazole.

On a étudié la pénétration du médicament dans le placenta chez la rate, et on a constaté qu'elle augmentait lorsque la gestation était avancée. Par conséquent, la concentration du pantoprazole augmente chez le foetus peu avant la naissance, peu importe la voie d'administration.

Chez l'humain, l'emploi du pantoprazole pendant la grossesse n'a pas encore fait l'objet d'une étude adéquate ou bien contrôlée.

RÉFÉRENCES

1. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, *et al.* Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Nov; 13 (11): 1481-91.
2. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., Brod I., Huber R., Steinijans V.W., Bliesath H., Wurst W., Klotz U.; *Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man*; *Br J Pharmacol* 1996;42(2):249-252.
3. Hanauer G., Graf U., Meissner T.; *In vivo cytochrome P-450 interactions of the newly developed H⁺, K⁺-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1 023/SK&F96022) compared to other antiulcer drugs*; *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1991;13(1):63-67.
4. Hannan A., Weil, J., Broom C., Walt RP.; *Effects of oral Pantoprazole on 24 hour intragastric acidity and plasma gastrin profiles*; *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:373-380.
5. Hartmann M., Theiß U., Bliesath H., Kuhn I., Lühmann R., Huber R., Wurst W., Postius S., Lücker P.; *24 h intragastric pH following oral intake of Pantoprazole and omeprazole*; *Hellenic J. Gastroenterol* 1992;5(suppl.):112 (A No. 451).
6. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. *Pharmacokinetic of pantoprazole in man*; *Internal J Clin Pharmacol Therap* 1996;34:185-194.
7. Judmaier G., Koelz H.R., Pantoprazole-duodenal ulcer-study group; *Comparison of pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer*; *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:81-86.
8. Kliem V., Bahlmann J., Hartmann M., Huber R., Lühmann R., Wurst W. *Pharmacokinetics of pantoprazole with end-stage renal failure*. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1189-1193.
9. Kohl B. *et al.*; *(H⁺,K⁺)-ATPase inhibiting - 2-[(2-pyridylmethyl)sufinyl] benzimidazoles. A novel series of dimethoxy-pyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of Pantoprazole as a clinical candidate*; *J Medicinal Chem* 1992;35:1049-1057.
10. Mossner J., Holscher A.H., Herz R., Schneider A.; *A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial*; *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:321-326.
11. Müller P., Simon B., Khalil H., Lühmann R., Leucht U., Schneider A.; *Dose-range finding study with the proton pump inhibitor Pantoprazole in acute duodenal ulcer patients*; *Z Gastroenterol* 1992;30:771-775.
12. Plein K, Hotz J, Wurzer H, *et al.* *Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Apr; 12 (4): 425-32.
13. Pue M.A., Laroche J., Meineke I., de Mey C.; *Pharmacokinetics of Pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects*; *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:575-578.

14. Report 305E/92; *Pantoprazole and B8401-026. Effects on selected hepatic drug-metabolizing enzyme activities following oral administration to female rats for 4 weeks*; Data on file, Nycomed.
15. Sachs G.; *Gastric H, K-ATPase as therapeutic target*; Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988;28:269-284.
16. Schulz H.-U., Hartmann M., Steinijs, V.W., Huber R., Luhrmann B., Bliesath H., Wurst W.; *Lack of influence of Pantoprazole on the disposition kinetics of theophylline in man*; Int J Clin Pharmacol Ther 1991;29(9):369-375.
17. Simon B., Müller P., Bliesath H., Lühmann R., Hartmann M., Huber R., Wurst W.; *Single intravenous administration of the H₊K₊-ATPase inhibitor BY1 023/SK&F96022 -inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man*; Aliment Pharmacol Therap 1990a;4:239-245.
18. Simon B., Müller P., Hartmann M., Bliesath H., Lühmann R., Huber R., Bohnenkamp W., Wurst W.; *Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics following single and repeated intravenous administration of the gastric H₊K₊-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1 023/SK&F96022) in healthy volunteers*; Z Gastroenterol 1990;28 :443 - 447.
19. Simon B., Müller P., Marinis E., Lühmann R., Huber R., Hartmann M., Wurst W.; *Effect of repeated oral administration of BY1023/SK&F96022 - a new substituted benzimidazole derivative - on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man*; Aliment Pharmacol Therap 1990c;4: 373-379.
20. Steinijs VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. *Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review*; Internal J Clin Pharmacol Therap 1996;34:S31-S50.
21. Nycomed Canada Inc. PANTOLOC Monographie de produit, 13 juin 2008.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^ratio-PANTOPRAZOLE pantoprazole sodique

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque Pr^ratio-PANTOPRAZOLE a été homologué pour être vendu au Canada et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur Pr^ratio-PANTOPRAZOLE. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Pr^ratio-PANTOPRAZOLE est utilisé pour traiter les troubles d'estomac liés à l'acide gastrique comme les ulcères d'estomac (également appelés ulcères gastriques), les ulcères duodénaux (y compris les ulcères associés à une bactérie appelée *Helicobacter pylori*), l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien (une grave forme de brûlures d'estomac), les symptômes du reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac et régurgitation d'acide gastrique), et pour la prévention des lésions gastro-intestinales (tels les érosions et/ou les ulcères au niveau de l'estomac/duodénum) et des symptômes causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens [(AINS) médicaments d'usage courant pour le traitement de l'arthrite et de certaines affections musculaires] chez les personnes qui doivent prendre de façon continue des AINS et chez les personnes que l'on considère exposées à un risque accru de lésions gastro-intestinales.

Les effets de ce médicament :

Pr^ratio-PANTOPRAZOLE exerce son action par réduction de la quantité d'acide produit dans l'estomac.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Pr^ratio-PANTOPRAZOLE si vous croyez que vous pourriez être allergique à l'un de ses ingrédients (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :**). Vous ne devez pas prendre Pr^ratio-PANTOPRAZOLE en même temps que le sulfate d'atazanavir (Reyataz).

L'ingrédient médicinal est :

le pantoprazole sodique.

Les ingrédients non médicinaux importants sont : béhénate de glycérol, bicarbonate de soude, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydrate, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, polyalcool de vinyle, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, silice colloïdale anhydre, talc et triacétine

Les formes posologiques sont :

comprimés entéro-solubles à 20 et 40 mg de pantoprazole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Pr^ratio-PANTOPRAZOLE :

- à propos de tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé, y compris les troubles hépatiques;
- à propos de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous êtes allergique au pantoprazole ou à l'un des ingrédients « non médicinaux » que renferme Pr^ratio-PANTOPRAZOLE; -si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir; si vous allaitez. Dans une étude, un seul cas d'excrétion du pantoprazole dans le lait humain a été observé. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue. Veuillez en discuter avec votre médecin.
- si vous présentez une perte de poids inexplicable, des vomissements récurrents, des vomissements sanglants, des selles noirâtres, de la fatigue (anémie) ou de la difficulté à avaler.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre médecin ou pharmacien si vous prenez de la warfarine. La warfarine pourrait interagir avec Pr^ratio-PANTOPRAZOLE.

Pr^ratio-PANTOPRAZOLE peut interagir avec le sulfate d'atazanavir (Reyataz).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

Votre médecin vous aura expliqué pourquoi vous devez suivre un traitement avec Pr^ratio-PANTOPRAZOLE et il ou elle vous aura indiqué la dose que vous devez prendre. Suivez à la lettre les instructions que votre médecin vous aura données, car il se peut qu'elles diffèrent de l'information fournie dans ce feuillet.

Pr^ratio-PANTOPRAZOLE doit être pris le matin, accompagné ou non de nourriture. Avalez chaque comprimé entier avec de l'eau. Il ne faut pas écraser les comprimés, ni les croquer.

Surdose :

Si vous, ou une personne que vous connaissez, avez pris beaucoup plus de comprimés que la dose recommandée (surdosage), communiquez immédiatement avec un médecin ou un pharmacien.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à condition que ce ne soit pas bientôt le moment de prendre votre prochaine dose. Si tel est le cas, ne prenez pas du tout la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise. Poursuivez ensuite votre traitement selon l'horaire habituel.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Lorsque des effets secondaires se sont produits, ils étaient généralement bénins et de durée relativement courte. Les maux de tête, la diarrhée et les nausées sont les effets secondaires les plus communs. Plus rarement, des éruptions cutanées, des démangeaisons et des étourdissements se sont produits. Si l'un de ces effets devenait gênant, consultez votre médecin. Si vous remarquez tout symptôme inhabituel ou inattendu durant votre traitement avec ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE, parlez-en à votre médecin.

Conservez vos comprimés de ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE à la température ambiante (de 15 à 30 °C), dans un lieu sûr hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance à partir des 3 moyens suivants :

- Remplir une déclaration en ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Téléphoner sans frais: 1-866-234-2345
- Vous pouvez remplir le formulaire de déclaration et :
 - l'envoyer par télécopieur sans frais: 1-866-678-6789, ou
 - l'envoyer par la poste : Programme Canada Vigilance
Indice d'adresse : 0701C
Ottawa, Ontario K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration du Programme de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la notification des effets indésirables sont disponibles sur le site internet de MedEffect^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, ratiopharm inc., au : 1-800-337-2584

Ce dépliant a été préparé par ratiopharm inc.

Dernière révision : 24 novembre 2009

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCEDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Arrêter la prise du médicament et contactez votre médecin ou pharmacien	
<i>Rare</i>	Troubles de la vue*	√
<i>Très rare</i>	Atteinte hépatique (symptômes incluant le jaunissement de la peau et des yeux)	√
<i>Cas isolé</i>	Réactions cutanées graves, entre autres syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité	√
<i>Cas isolé</i>	Atrophie musculaire	√

*La plupart des cas signalés ne sont pas sévères.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ^{Pr}ratio-PANTOPRAZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.