

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup> PANTOPRAZOLE

Comprimés à libération prolongée de pantoprazole sodique, norme maison

(pantoprazole à 20 mg et 40 mg)

Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

**MELIAPHARM INC.**  
6111 Avenue Royalmount, Suite 100  
Montréal, Québec, H4P 2T4

Date de révision :  
17 janvier 2014

Numéro de contrôle: 170312

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
MICROBIOLOGIE.....	30
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>40</b>

# Pr PANTOPRAZOLE

Comprimés à libération prolongée de pantoprazole sodique, norme maison

## PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à enrobage entéro-soluble (à libération prolongée) de pantoprazole à 20 mg et 40 mg	Carbonate de soude anhydre, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, stéarate de calcium, talc et zéine F4000.

À noter: Comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons, lorsqu'on utilise PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) en association avec la clarithromycine, l'amoxicilline ou le métronidazole en vue de l'éradication d'une infection à *H. pylori*, il faut consulter la monographie de ces antibiotiques et en suivre les directives.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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
- l'ulcère duodéal associé à l'infection à *Helicobacter pylori*  
Le pantoprazole, en association avec la clarithromycine et soit l'amoxicilline ou le métronidazole, est indiqué pour le traitement de patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif associé à une infection à *H. pylori*. Les essais cliniques ont montré que l'association du pantoprazole et des antibiotiques appropriés réussit à éradiquer l'infection à *H. pylori*.

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 au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués 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.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Généralités**

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex. perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse, anémie ou melaena) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant d'instaurer le traitement au 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. Lors d'un traitement à long terme, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

L'administration concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'on juge que l'association d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons est inévitable, une surveillance clinique étroite (p. ex. le suivi de la charge virale) est recommandée en association avec une augmentation posologique pour porter la dose d'atazanavir à 400 mg, avec 100 mg de ritonavir. La dose de pantoprazole de 20 mg par jour ne doit pas être dépassée.

La diminution de l'acidité gastrique, par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, est associée à une augmentation du nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère hausse du risque d'infections gastro-intestinales causées par *Salmonella* et *Campylobacter*, et possiblement par *Clostridium difficile*.

La littérature suggère que l'usage concomitant des IPPs avec le méthotrexate (principalement à haute dose) peut augmenter et prolonger les niveaux de méthotrexate sérique et/ou de ses métabolites, pouvant possiblement mener à une toxicité du méthotrexate. Un arrêt temporaire des

IPPs peut-être considéré chez certains patients recevant des traitements avec de fortes doses de méthotrexate.

### **Fracture osseuse**

Plusieurs études observationnelles suggèrent que la thérapie par des inhibiteurs de pompe à proton (IPPs) peut être associée à un risque accru de fractures associées à l'ostéoporose, telle que des fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Le risque de fracture a augmenté chez les patients ayant reçu une dose élevée, soit des doses multiples quotidiennes, et une thérapie à long terme aux IPPs (une année ou plus). Les patients doivent utiliser la plus faible dose possible de leur traitement aux IPPs tel qu'approprié pour la condition traitée, et ce sur la plus courte durée possible. Les patients à risque de fractures associées à l'ostéoporose devraient être pris en charge selon les directives de traitement en vigueur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Antibiothérapie d'association**

Presque tous les antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, ont été associés à des cas de colite pseudo-membraneuse, dont l'intensité pouvait varier de légère à potentiellement mortelle. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée après avoir reçu un antibactérien.

Le traitement par un antibactérien perturbe la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de bactéries du genre *Clostridium*. Les études montrent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est la cause principale de la « colite associée à l'antibiothérapie ».

Une fois que le diagnostic de colite pseudo-membraneuse a été posé, il faut prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Les cas bénins répondent généralement bien à l'arrêt de l'antibiothérapie. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager de prendre le patient en charge en lui administrant des liquides et des électrolytes, des suppléments de protéines et un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

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.

Le pantoprazole ne doit pas être administré comme traitement d'association pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave car on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole comme traitement d'association chez ces patients.

### **Appareil endocrinien et métabolisme**

#### **Hypomagnésémie**

L'hypomagnésémie, tant symptomatique qu'asymptomatique, a été signalée après au moins trois mois de traitement avec des inhibiteurs de la pompe à protons, et elle survenait dans la plupart des cas après un an de traitement. Les événements indésirables graves qui y sont associés comprennent la tétanie, les épisodes d'arythmie et les crises épileptiques. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité une substitution de magnésium et l'arrêt de l'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons.

Chez les patients susceptibles de subir un traitement prolongé ou qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons en concomitance avec des médicaments comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent entraîner une hypomagnésémie (comme les diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début de l'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons, puis régulièrement par la suite.

L'utilisation chronique d'IPP peut causer l'hypomagnésémie. De plus, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie accompagnant des troubles électrolytiques ont été rapportés dans la littérature.

### **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. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. 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:**

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. 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. Les bénéfices de l'utilisation des IPPs doivent être sous-pesés contre les risques accrus de fracture puisque les patients de cette catégorie (>71 ans) peuvent déjà être à haut risque de fractures associées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est requise, elle doit être surveillée de près et se faire selon les directives de traitement en vigueur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS SECONDAIRES).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Le 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.

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 %).

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

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 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  $\geq 1$  %, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées à l'administration du pantoprazole à 40 mg**

<b>Terme privilégié</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage de patients</b>
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 gastro-œsophagien, polypes gastriques, malaise abdominal, sensibilité abdominale, constipation, éructation, vomissements, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, œsophagite.

Troubles généraux: fatigue, œdème 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 brouillée.

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 avant 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 > 1 % chez les patients avant 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 avant 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, hypertriglycéridémie, 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 avant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole:**

Septicémie.

Au total, 1 217 patients ont été traités par une combinaison de trois médicaments comprenant le pantoprazole sodique et deux antibiotiques. Les manifestations indésirables observées à une fréquence supérieure ou égale à 1 % lorsque le pantoprazole sodique était administré en association avec des antibiotiques pour l'éradication d'une infection à *H. pylori* étaient les suivantes:

En association avec la clarithromycine et le métronidazole (n = 725):

Organisme dans son ensemble: céphalées (1,8 %), fatigue (1,1 %).

Système nerveux central et périphérique: étourdissements (1,4 %).

Tractus gastro intestinal: diarrhée (4,8 %), nausées (3,7 %), douleurs dans la région supérieure de l'abdomen (1,9 %), douleur à la langue (1,2 %), selles liquides (1,0 %), inflammation buccale (1,0 %).

Système hépatobiliaire: élévation des enzymes hépatiques (1,2 %).

Sens particuliers: arrière-goût amer (4,0 %), arrière-goût métallique (2,1 %). En association avec l'amoxicilline et la clarithromycine (n = 492):

Organisme dans son ensemble: céphalées (1,8 %), douleur (1,0 %).

Peau et annexes cutanées: exanthème (1,2 %).

Appareil digestif: diarrhée (10,0 %), arrière-goût amer (3,0 %), douleurs dans la région supérieure de l'abdomen (1,4 %), nausées (1,2 %).

Peu importe le traitement d'association employé, les manifestations indésirables le plus souvent signalées étaient les troubles gastro-intestinaux, suivis des troubles du système nerveux autonome et de « l'organisme dans son ensemble », ou des troubles généralisés.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

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.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après 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. Comme il s'agit d'effets signalés de façon spontanée, il n'est pas possible de connaître leur incidence exacte:

Néphrite interstitielle, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), photosensibilité, hyponatrémie, hypomagnésémie, lésion hépatocellulaire, ictère; insuffisance hépatocellulaire, hallucinations, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants). Hypokinésie, neuropathie optique ischémique antérieure, pancréatite, augmentation de la salivation, troubles de la parole, élévation de la créatine phosphokinase, rhabdomyolyse, alopecie, acné, dermatite exfoliatrice, nervosité, tremblements, acouphènes, paresthésie, photophobie, vertige, augmentation de l'appétit, hématurie, impuissance, éosinophilie, ostéoporose et fractures associées à l'ostéoporose.

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés au cours des essais cliniques sur le pantoprazole sodique, pour toutes les doses et toutes les indications:

Peu courant: céphalées, étourdissements, nausées/vomissements, ballonnements abdominaux, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominales, éruption cutanée/exanthème/ éruption, prurit, asthénie, fatigue et malaise, élévation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases,  $\gamma$ -GT), troubles du sommeil.

Rare: agranulocytose, trouble de la vision/vue brouillée, urticaire, œdème de Quincke, arthralgie, myalgie, hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol), modification du poids, élévation de la température corporelle, œdème périphérique, gynécomastie, hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique), hausse du taux de bilirubine, dépression (et toute aggravation), dysgueusie.

Très rare: thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie, désorientation (et toute aggravation).

L'arrêt d'une thérapie à long terme par un IPP peut causer une aggravation des symptômes liés à l'hyperacidité et peut entraîner une hyperacidité réflexe.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation médiée par le cytochrome P<sub>450</sub>. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2C19) et d'autres voies métaboliques qui comprennent l'oxydation par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4). Elle est suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P<sub>450</sub>). 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<sub>450</sub> par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole sodique, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. Le pantoprazole cause une inhibition de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique. Par conséquent, le pantoprazole peut entraver l'absorption de médicaments où le pH gastrique est un déterminant important de la biodisponibilité (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

L'administration concomitante d'atazanavir et d'autres médicaments contre le VIH dont l'absorption est tributaire du pH avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une réduction considérable de la biodisponibilité des médicaments contre le VIH et avoir un effet sur leur efficacité.

Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Interactions médicament-médicament**

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 (lévonorgestrel et éthinyl estradiol) et la cyclosporine. L'utilisation concomitante d'antiacides n'affecte pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

Les études cliniques ont mis en évidence l'absence d'interactions pharmacocinétiques entre le pantoprazole et les associations suivantes d'antibiotiques: métronidazole plus clarithromycine; métronidazole plus amoxicilline et amoxicilline plus clarithromycine.

Dans une étude préclinique, le pantoprazole en traitement d'association avec divers antibiotiques (dont la tétracycline, la clarithromycine et l'amoxicilline) a eu pour effet de potentialiser le taux d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. (Voir MICROBIOLOGIE.)

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.

Des rapports de cas, des études pharmacocinétiques de population publiées, et des analyses rétrospectives suggèrent que l'administration concomitante d'IPPs et de méthotrexate (principalement à forte dose) peut augmenter et prolonger les niveaux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite l'hydrométhotrexate. Cependant, aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses du méthotrexate avec les IPPs n'a été conduite.

### **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 modification posologique**

#### **ULCÈRE DUODÉNAL**

La dose recommandée de 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.

### **ULCÈRE DUODÉNAL ASSOCIÉ À *HELICOBACTER PYLORI***

Triple thérapie avec le pantoprazole, la clarithromycine et le métronidazole: La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg de PANTOPRAZOLE conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 500 mg de métronidazole, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

Triple thérapie par pantoprazole, clarithromycine et amoxicilline: La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg de PANTOPRAZOLE conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 1 000 mg d'amoxicilline, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

### **REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (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.

### **ŒSOPHAGITE PAR REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN**

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.

Les patients devraient utiliser la plus faible dose possible de la thérapie aux IPPs tel qu'approprié pour la condition traitée, et ce sur la plus courte durée possible.

### **Dose oubliée**

Si on oublie de prendre une dose de 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.

Comme le pantoprazole se lie fortement aux protéines, il n'est pas facilement dialysable. En cas de surdose associée à des signes cliniques d'intoxication, outre le soulagement des symptômes et le traitement de soutien, il n'existe aucune recommandation thérapeutique spécifique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

Pantoprazole est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans l'environnement acide des cellules pariétales après l'absorption. Pantoprazole sodique est ensuite converti à sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe sélectivement à la région de translocation des protons de l'enzyme à l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Le pantoprazole 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. Puisque le pantoprazole a une action distale au niveau des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine).

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-œsophagien, et de 40 mg ou plus par jour chez des patients présentant un reflux gastro-œsophagien 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.

La monothérapie avec le pantoprazole a un effet limité sur les infections à *Helicobacter pylori*, une

bactérie incriminée comme pathogène majeur dans l'ulcère gastro-duodéal. Environ 90 à 100 % des patients porteurs d'un ulcère duodéal et 80 % des patients porteurs d'un ulcère gastrique présentent une infection causée par *H. pylori*. L'expérience préclinique a révélé un effet synergique entre le pantoprazole et certains antibiotiques dans l'éradication de *H. pylori*. Chez les patients infectés, cette éradication de l'infection avec le pantoprazole sodique et une antibiothérapie appropriée ont donné lieu à la cicatrisation des lésions ulcéreuses accompagnée d'un soulagement des symptômes et d'un taux réduit de récurrence de l'ulcère.

Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré le pantoprazole en association avec de l'amoxicilline, de la clarithromycine et/ou du métronidazole. Lorsqu'on a administré une dose unique de pantoprazole à des volontaires en santé conjointement avec une antibiothérapie associative de métronidazole et amoxicilline, de clarithromycine et métronidazole ou de clarithromycine et amoxicilline, on a observé une absence d'interactions entre l'un ou l'autre des médicaments employés.

### **Pharmacodynamique**

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 %.

### **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 P<sub>450</sub> (CYP<sub>450</sub>) 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 particulières et états pathologiques**

### **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 entre 15°C et 30°C dans des contenants hermétiquement fermés.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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

**20 mg :** Chaque comprimé est jaune, rond, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription « PT20 » imprimée en encre noire sur un côté et rien de l'autre, contient 20 mg de



pantoprazole (22,6 mg de sesquihydrate de pantoprazole sodique).

**40 mg :** Chaque comprimé est jaune, ovale, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription «PT40 » imprimée en encre noire sur un côté et rien de l'autre, contient 40 mg de pantoprazole (45,1 mg de sesquihydrate de pantoprazole sodique).

Disponibles en flacons de 100 et 500 comprimés.

Ingrédients non médicinaux: Carbonate de soude anhydre, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de calcium, talc et zéine F4000.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

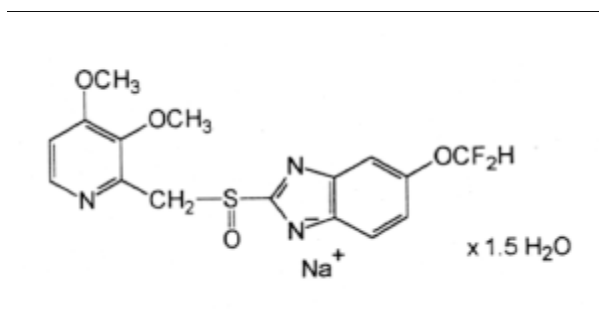
#### Substance pharmaceutique

Nom propre: sesquihydrate de pantoprazole sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_{16} H_{14} F_2 N_3 NaO_4 S \times 1.5 H_2 O$   $M_r$ : 432,36 g/mol

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

### Études comparatives de biodisponibilité

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer la biodisponibilité relative de deux formulations de comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole après administration d'une dose orale unique sous condition de jeûne. L'étude était unicentrique, randomisée et croisée, à dose unique et à l'insu. Les données de vingt trois (23) sujets qui ont complété l'étude ont été utilisées pour l'analyse pharmacocinétique et statistique.

Pantoprazole  
(1 x 40 mg comprimé à enrobage entéro-soluble, condition de jeûne)  
De données mesurées  
**Non corrigées quant à la puissance**  
Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	PANTOPRAZOLE	PANTOLOC <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (ng·h/mL)	4086,86 4817,34 (82,03)	4368,31 5123,27 (76,98)	93,56	89,14 – 98,19
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	4196,34 5138,93 (99,57)	4481,47 5478,27 (95,91)	93,64	89,32 – 98,16
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2261,8 2376,1 (34,16)	2695,7 2796,0 (28,90)	83,90	78,25 – 89,97
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,75 (1,65 – 5,00)	2,50 (1,50 – 4,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	1,27 (64,87)	1,27 (72,44)		

<sup>†</sup> PANTOLOC<sup>®</sup>, Nycomed Canada inc., a été acheté au Canada.

<sup>§</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue)

<sup>€</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%)

Le rapport des moyennes géométriques (%) et l'intervalle de confiance de 90% ont été basés sur la méthode des moindres carrés.

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer la biodisponibilité relative de deux formulations de comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole après administration d'une dose orale unique à l'état nourri. L'étude était unicentrique, randomisée et croisée, à dose unique et à l'insu. Les données de trente sept (37) sujets qui ont complété l'étude ont été utilisées pour l'analyse pharmacocinétique et statistique.

Pantoprazole (1 x 40 mg comprimé à enrobage entéro-soluble, à l'état nourri) De données mesurées <b>Non corrigées quant à la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	PANTOPRAZOLE	PANTOLOC <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (ng·h/mL)	3714,81 4600,17 (95,50)	3923,65 4812,55 (99,93)	94,68	86,55 – 103,57
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	3747,64 4798,03 (110,35)	3988,06 5081,49 (117,08)	93,97	85,92 – 102,78
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1885,8 2081,4 (38,02)	2039,5 2179,1 (36,27)	92,46	81,05 – 105,48
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,00 (2,00 – 15,0)	5,00 (2,00 – 17,0)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	1,33 (113,55)	1,41 (139,13)		

<sup>†</sup> PANTOLOC<sup>®</sup>, Nycomed Canada inc., a été acheté au Canada.

<sup>§</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue)

<sup>€</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%)

Le rapport des moyennes géométriques (%) et l'intervalle de confiance de 90% ont été basés sur la méthode des moindres carrés.

## Résultats des études

### **Reflux gastro-œsophagien symptomatique**

Dans une étude américaine, contrôlée par placebo et menée auprès de 538 patients, une proportion notablement plus élevée de patients traités par le pantoprazole sodique 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 le pantoprazole sodique 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 le pantoprazole sodique 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 sodique 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 du pantoprazole sodique 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:

- a. 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'œsophagite par reflux gastro-œsophagien; 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 ».
- b. 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 œsophagite par reflux gastro-œsophagien ».
- c. 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-cœur, 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 du pantoprazole sodique 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	94,2	97,2	93,8	92,5	78,7	< <b>0,001</b>
	6	89,8	93,1	88,7	89,3	70,3	< <b>0,001</b>
Échec endoscopique	0	95,9	98,9	96,0	98,0	95,3	0,16
	6	91,4	95,3	93,3	94,7	85,7	<b>0,005</b>
Échec symptomatique	0-3	98,8	100	98,8	98,5	92,3	<b>0,004</b>
	0-6	98,1	100	98,1	98,5	91,7	<b>0,002</b>

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.

Dans une deuxième étude de six mois regroupant 515 patients nécessitant un traitement continu par AINS, le traitement par 20 mg de pantoprazole s'est révélé non seulement équivalent, mais également significativement supérieur d'un point de vue statistique au traitement par 200 µg de misoprostol 2 f.p.j. pour ce qui est des résultats symptomatiques et endoscopiques.

**Ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori***

**Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs porteurs d'un ulcère duodéal évolutif**

Traitement		Taux d'éradication (analyse ITT + kpa)	IC à 95 %	Taux de guérison de l'ulcère après le traitement (analyse MITT)	IC à 95 %
Pantoprazole 40 mg + clarithromycine 500 mg + métronidazole 500 mg, tous 2 fois/jour pendant 1 semaine (PCM)	Étude 1	83 %	75-90 %	88 %	80-93 %
	Étude 2	96 %	91-98 %	Non évalué	
Pantoprazole 40 mg + amoxicilline 1 000 mg + clarithromycine 500 mg, tous 2 fois/jour pendant 1 semaine (PAC)	Étude 2	93 %	88-97 %	Non évalué	
	Étude 3	86 %	68-96 %	88 %	72-97 %
	Étude 4	86 %	74-94 %	92 %	82-97 %

ITT (intention de traiter) + kpa: Les patients qui étaient *H. pylori*-positifs lors de l'examen initial et qui ont complété le nombre de tests requis et ont obtenu des résultats valables (selon les critères de l'étude) lors des visites de suivi requises. Dans l'étude 1, 3 des 4 tests de dépistage de *H. pylori* devaient être complets et les résultats, valables. Étude 1: Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi le test respiratoire à l'urée (UBT), des tests histologiques, des prélèvements pour culture et le test à l'uréase rapide pour déceler la présence de *H.*

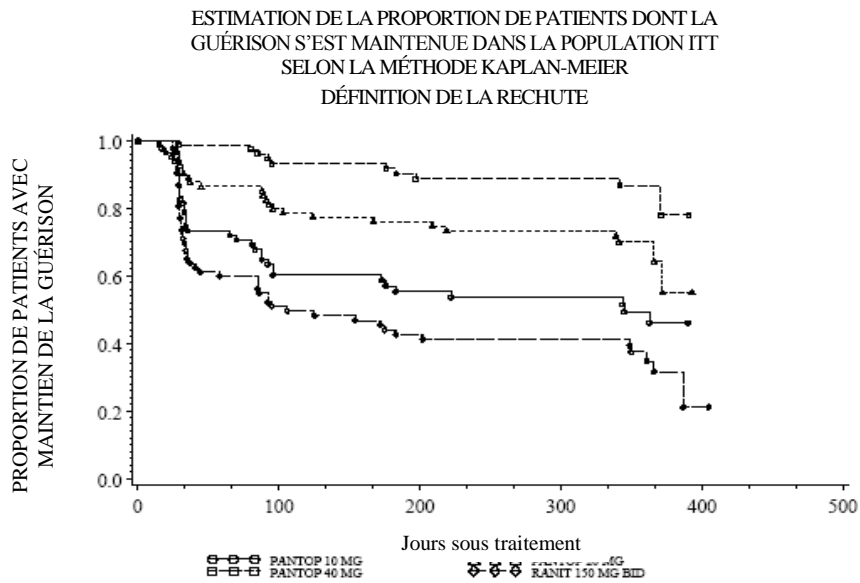
*pylori*, n = 213 (ITT + kpa) Étude 2: Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi des tests UBT et le test à l'uréase rapide avant le traitement pour détecter la présence de *H. pylori* et des tests UBT après le traitement pour en vérifier la présence ou en confirmer l'éradication, n = 283 (ITT + kpa) Étude 3: Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi des tests UBT et le test à l'uréase rapide avant le traitement pour détecter la présence de *H. pylori* et des tests UBT et histologiques après le traitement pour en vérifier la présence ou en confirmer l'éradication, n = 62 (ITT + kpa) Étude 4: Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi le test à l'uréase rapide, des prélèvements pour culture et des tests histologiques avant le traitement pour détecter la présence de *H. pylori*, et des prélèvements pour culture et des tests histologiques après le traitement, n = 57 (ITT + kpa)

### **Prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

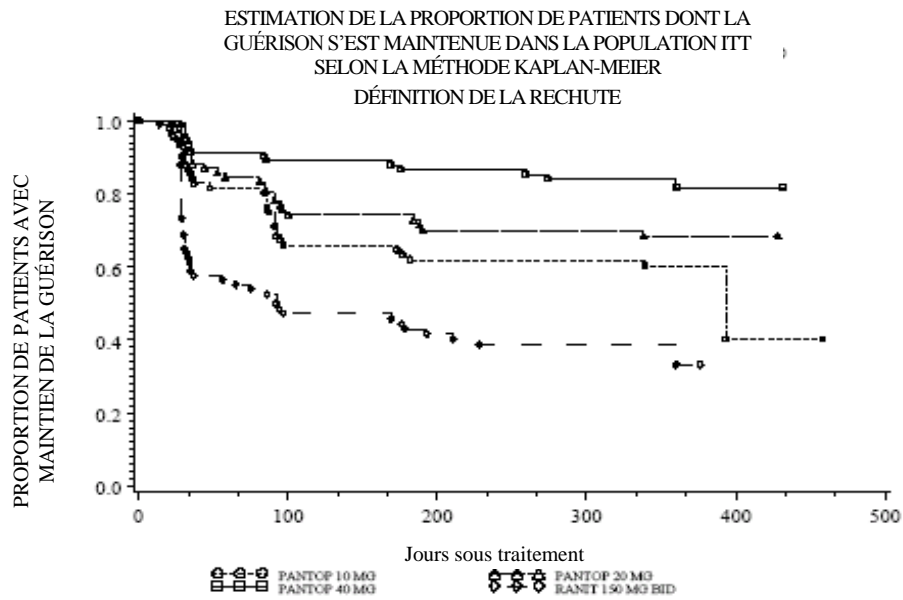
Le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études randomisées, à double insu, avec groupe parallèle et contrôle actif menées aux États-Unis. Les patients admissibles aux deux études avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (Hetzel-Dent) 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 (évaluée aux mois 1, 3, 6 et 12). Les comprimés antiacides Gelusil devaient être pris, au besoin, pour le soulagement symptomatique après au moins 5 minutes de douleur rétrosternale, de régurgitation d'acide gastrique ou de dysphagie, et non dans l'heure précédant ou suivant la prise du médicament à l'étude. Des endoscopies *ad hoc* ont été réalisées lorsque les symptômes du reflux gastro-œsophagien ont persisté pendant plus de 3 jours consécutifs. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour l'analyse primaire tandis que l'analyse discrète était secondaire. Dans les études américaines, on a observé un nombre limité de patients présentant une infection à *H. pylori*. Les résultats de ce sous-groupe de patients ne sont donc que quantitatifs.

Dans les études américaines, les résultats des analyses de Kaplan-Meier ont montré que la proportion cumulative de rechute avec le temps était liée à la dose administrée pour les groupes de traitement du pantoprazole. La proportion cumulative de rechute à 12 mois chez les patients traités par 20 mg de pantoprazole et 40 mg de pantoprazole a montré une différence statistiquement significative dans l'analyse des données regroupées (valeur  $p = 0,001$ ) et dans l'analyse des données de l'une des deux études (3001A1-302-US: valeur  $p = 0,012$ , 3001A1-303-US: valeur  $p = 0,052$ ) (les valeurs  $p$  ont été ajustées pour la comparaison par paire).

Courbe de l'analyse de Kaplan-Meier; 3001A1-302-US



Courbe de l'analyse de Kaplan-Meier; 3001A1-303-US





Dans l'analyse discrète des résultats regroupés issus des deux études américaines, la dose de 40 mg était significativement (valeur  $p = 0,004$ ) plus efficace dans le groupe de patients ayant présenté un maintien de la guérison de l'œsophagite érosive que la dose de 20 mg (voir le tableau ci-dessous).

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 américaines).

	Pantoprazole à 20 mg	Pantoprazole à 40 mg	Ranitidine à 150 mg
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Étude 3001A1-302-US</b>			
Mois 1	11/86 (12,8)*	1/78 (1,3)*	32/84 (38,1)
Mois 3	17/77 (22,1)*	5/76 (6,6)*	41/81 (50,6)
Mois 6	21/77 (27,3)*	8/70 (11,4)*	47/77 (61,0)
Mois 12	25/75 (33,3)*	10/64 (15,6)* <sup>a</sup>	52/76 (68,4)
<b>Étude 3001A1-303-US</b>			
Mois 1	11/87 (12,6)*	8/93 (8,6)*	37/92 (40,2)
Mois 3	21/80 (26,3)*	10/88 (11,4)*	45/83 (54,2)
Mois 6	24/75 (32,0)*	12/85 (14,1)*	51/79 (64,6)
Mois 12	25/73 (34,2)*	15/78 (19,2)*	52/78 (66,7)
<b>Données regroupées</b>			
Mois 12	50/148 (33,8) *	25/142 (17,6) * <sup>a</sup>	104/154 (67,5)

\*Statistiquement significatif entre le traitement et la ranitidine à un niveau de 0,05; <sup>a</sup>statistiquement significatif entre 40 mg et 20 mg de pantoprazole avec ajustement de la valeur  $p$  (procédure de Holm). Âge moyen dans l'étude 302-US: 49,2 ans, âge moyen dans l'étude 303-US: 48,95 ans, 302-US: 28 % de femmes / 72 % d'hommes; 303-US: 38 % de femmes / 62 % d'hommes; 302-US: 3,9 % de noirs, 4,1 % d'hispaniques, < 1 % d'asiatiques, 91 % de patients de race blanche, < 1 % de patients d'autres origines; US-303: 6,4 % de noirs, 6,4 % d'hispaniques, < 1 % d'asiatiques, 86 % de patients de race blanche, < 1 % de patients d'autres origines; US-302: 85 % de patients ne présentant pas d'infection à *H. pylori*, 15 % de patients présentant une infection à *H. pylori*; US-303: 88 % de patients ne présentant pas d'infection à *H. pylori*, 12 % de patients présentant une infection à *H. pylori*.

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.

\* Ces études ont été réalisées entre 1993 et 1997; à cette époque, les méthodes de dépistage de *H.pylori* et d'éradication de *H. pylori* n'étaient pas mises en place à grande échelle.

## 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 (DE<sub>50</sub>) 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 reliée 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 mammo-glandulaire 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 fœtal 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 H<sub>2</sub> 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<sub>max</sub>. 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<sub>max</sub> 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.

Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré du pantoprazole à des volontaires en santé à jeun concomitamment à des associations d'amoxicilline, de clarithromycine et/ou de métronidazole. À titre de valeurs de référence, on a également évalué les caractéristiques pharmacocinétiques de chacun des médicaments à l'étude administrés seuls. On a conclu qu'il y avait équivalence entre le test (c.-à-d., dans le cadre du traitement d'association) et la valeur de référence respective lorsque l'intervalle de confiance à 90 % se situait dans les limites de la gamme d'équivalence de 0,67 à 1,50 pour l'ASC<sub>0-∞</sub> et la  $C_{max}$ .

Après l'administration de doses orales uniques à des volontaires en santé à jeun, on a évalué l'effet potentiel de l'administration concomitante de 40 mg de pantoprazole, 500 mg de clarithromycine et 500 mg de métronidazole sur les caractéristiques pharmacocinétiques. Aucune interaction n'a été mise en évidence pour chacun de ces médicaments (voir Tableau 4 ci-dessous).

**Tableau 4: Valeurs estimées et IC à 90 % pour les ratios respectifs du test par rapport aux valeurs de référence\***

	<b>Métronidazole</b>	<b>Clarithromycine</b>	<b>Pantoprazole</b>
ASC <sub>0-∞</sub>	1,02 (0,99, 1,06)	1,16 (1,04, 1,28)	1,11 (0,98, 1,25)
$C_{max}$	1,08 (0,99, 1,14)	1,15 (0,91, 1,45)	1,21 (1,06, 1,39)

\* Valeurs de référence = médicament seul

Test = association

L'administration concomitante des médicaments a été bien tolérée. On n'a noté aucun changement cliniquement pertinent quant aux signes vitaux, aux tracés ECG et aux paramètres des analyses de laboratoire clinique.

Après l'administration de doses orales uniques à des volontaires en santé à jeun, on a évalué l'effet potentiel de l'administration concomitante de 40 mg de pantoprazole, 500 mg de clarithromycine et 1 000 mg d'amoxicilline sur les caractéristiques pharmacocinétiques. Aucune interaction n'a été mise en évidence pour chacun de ces médicaments (voir Tableau 5 ci-dessous).

**Tableau 5: Valeurs estimées et IC à 90 % pour les ratios respectifs du test par rapport aux valeurs de référence\***

	<b>Amoxicilline</b>	<b>Clarithromycine</b>	<b>Pantoprazole</b>
ASC <sub>0-∞</sub>	0,93 (0,85, 1,02)	1,14 (1,00, 1,31)	1,10 (1,03, 1,18)
C <sub>max</sub>	0,97 (0,86, 1,10)	1,18 (1,00, 1,40)	1,11 (0,94, 1,31)

\* Valeurs de référence = médicament seul

Test = association

L'administration concomitante des médicaments a été bien tolérée. On n'a noté aucun changement cliniquement pertinent quant aux signes vitaux, aux tracés ECG et aux paramètres des analyses de laboratoire clinique.

## MICROBIOLOGIE

### Études *in vivo*

Des souris femelles ont été infectées à *Helicobacter felis* par gavage à raison de 10<sup>8</sup> - 10<sup>9</sup> bactéries par animal, les jours 1, 3 et 5 de l'étude. À partir du jour 8, les souris ont reçu trois fois par jour le placebo ou le traitement pharmacologique (pantoprazole et/ou amoxicilline, clarithromycine, tétracycline) pendant quatre jours. Un jour après l'administration du dernier traitement, on a sacrifié les souris et, aux fins de biopsie, procédé à des prélèvements de l'antra pylorique que l'on a soumis à un test à l'uréase rapide. Seuls les spécimens présentant une coloration violette furent considérés comme étant *Helicobacter*-positifs au test à l'uréase.

Le tableau suivant présente les doses administrées des traitements pharmacologiques, le nombre d'animaux infectés par groupe et les taux d'élimination résultant de l'infection à *H. felis*:

<b>Groupes sous traitement pharmacologique</b>	<b>Taux d'éliminati</b>
Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	0
Amoxicilline 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	40
Amoxicilline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	100 %
Clarithromycine 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	10
Clarithromycine 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	70
Tétracycline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n=20)	55
Tétracycline 15,0 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	90
Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour + amoxicilline 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	100 %
Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour + clarithromycine 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	90
Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour + tétracycline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n=20)	80

Dans le groupe témoin des animaux infectés positifs sous placebo, 24 des 25 souris ont présenté un résultat positif au test à l'uréase rapide, alors que les résultats du test pour les animaux négatifs du groupe témoin (non infectés et sous placebo) ont tous été négatifs.

Le pantoprazole seul n'a eu aucun effet sur l'infection à *Helicobacter pylori*, tandis que dans le cadre de traitements d'association avec des antibiotiques, le pantoprazole a exercé un effet de potentialisation sur le taux d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. Les résultats font état d'un effet de potentialisation multiplié par environ six, à savoir que le pantoprazole conjointement à une faible dose d'un traitement par antibiotique a donné lieu à un taux d'éradication de l'infection supérieur ou à peu près égal à celui induit à la dose plus élevée de l'antibiotique

respectif administré seul, dose qui était de cinq à six fois plus forte que la faible dose employée dans le cadre du traitement d'association.

## TOXICOLOGIE

### TOXICITÉ AIGUË

Dans des études de toxicité aiguë chez les souris, on a trouvé que les valeurs moyennes de la dose létale (DL<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub> 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'ADMINISTRATIO	DL <sub>50</sub> * 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 naïfs 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.

Dans une étude de quatre semaines sur la toxicité par voie orale, des chiens Beagle ont reçu des doses orales quotidiennes de produits commerciaux encapsulés incluant du pantoprazole, de la clarithromycine, du métronidazole et de l'amoxicilline. Des groupes de trois chiens et de trois chiennes ont reçu les doses quotidiennes suivantes de pantoprazole et/ou d'antibiotiques:

Groupe 1 - pantoprazole à 16 mg/kg

Groupe 2 - clarithromycine à 75 mg/kg + métronidazole à 50 mg/kg

Groupe 3 - pantoprazole à 16 mg/kg + amoxicilline à 120 mg/kg + métronidazole à 50 mg/kg

Groupe 4 - pantoprazole à 16 mg/kg + amoxicilline à 120 mg/kg + clarithromycine à 50 mg/kg

Groupe 5 - pantoprazole à 16 mg/kg + clarithromycine à 75 mg/kg + métronidazole à 50 mg/kg

Selon les résultats des examens histomorphologiques, le traitement avec la clarithromycine et le métronidazole seuls (Groupe 2) a induit une gastrite atrophique que les chercheurs n'ont pas observée lorsque ces produits étaient administrés concomitamment avec le pantoprazole. Dans le groupe 5, toutefois, les examens ont révélé que la muqueuse gastrique était dans son ensemble tout à fait normale, avec aucune diminution de sa hauteur. Suivant le rétablissement des chiens, on a également jugé que l'état des muqueuses était normal.

Dans tous les groupes ayant reçu de la clarithromycine (Groupes 2, 4, 5), on a constaté une inflammation et une hyperplasie de la vésicule biliaire, de même qu'une dégénérescence des papilles rénales. Ces altérations n'ont pas été observées chez les chiens du Groupe 5 suivant leur rétablissement (mis à part une tuméfaction et une coloration accrue des tubules), ce qui indique que ces effets sont réversibles. Une hypertrophie centrolobulaire bénigne a été observée dans le foie de la plupart des animaux.

Chez les chiens dont le test respiratoire à l'urée marquée au  $^{13}\text{C}$  s'est révélé positif avant le traitement, l'organisme responsable pseudo-*Helicobacter* a été éliminé dans les groupes 2 à 5 inclusivement, et son éradication a subsisté chez les animaux du Groupe 5 suivant leur rétablissement.

Sur la base des résultats de cette étude, on a conclu qu'aucun autre effet toxique n'a été observé lors de l'administration de différents antibiotiques en concomitance avec le pantoprazole.

## **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 cancérigène) 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 cancérigène 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 cancérigène 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 fœtale reliés à la dose: augmentation des décès prénataux et postnataux (450 mg/kg/jour), diminution du poids du fœtus 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 fœtus 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 coll., *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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/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. Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E., *Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole*; *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:363-378.
8. 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.
9. 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.
10. Kohl B. et coll., *(H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase inhibiting - 2-[(2-pyridylmethyl)suftinyl] benzimidazoles. A novel series of dimethoxypyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of Pantoprazole as a clinical candidate*; *J Medicinal Chem* 1992;35:1049-1057.
11. Kovacs TOG, DeVault K., Metz D., et coll., *Pantoprazole prevents relapse of healed erosive esophagitis more effectively than ranitidine in gastro-esophageal reflux disease patients*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (9): 2590 (A No. 53).
12. Metz DC, Bochenek WJ, et le pantoprazole US GERD study group. *Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive esophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 155–164.
13. 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.

14. 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.
15. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et coll. *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.
16. 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.
17. 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, Takeda.
18. Sachs G., *Gastric H, K-ATPase as therapeutic target*; Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988; 28:269-284.
19. Schulz H.-U., Hartmann M., Steinijans, 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.
20. Simon B., Müller P., Bliesath H., Lühmann R., Hartmann M., Huber R., Wurst W., *Single intravenous administration of the H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor BY1023/SK&F96022 -inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man*; Aliment Pharmacol Therap 1990a;4:239-245.
21. 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<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers*; Z Gastroenterol 1990;28:443-447.
22. 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.
23. Steinijans 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.
24. Regula J, Deckers CPM, Raps D, Schuetz E, Simon L, Fischer R, Luehmann R, Terjung A., *Comparison of 20 mg and 40 mg pantoprazole vs. 20 mg omeprazole in the prevention of the development of gastrointestinal lesions in rheumatic patients with continuous NSAID intake*. Gut/Suppl 3 49 (2001): A1229.
25. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalex-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Lühmann R, et Fischer R. *Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the*

*prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients;*  
Digestion 2003; 68 (4): 198-208.

26. Comprimés à enrobage entéro-soluble PANTOLOC® Monographie de produit (Takeda Canada inc.) Date de révision: 21 février 2013, Numéro de contrôle: 161772.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

**P<sup>r</sup>PANTOPRAZOLE**

**Comprimés à libération prolongée de pantoprazole sodique,  
norme maison**

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque 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 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:**

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:**

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 PANTOPRAZOLE si vous croyez que vous pourriez être allergique à l'un de ses ingrédients (voir **Les ingrédients non médicinaux** sont).

**L'ingrédient médicinal est:**

Le pantoprazole sodique.

**Les ingrédients non médicinaux sont:**

Carbonate de soude anhydre, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, stéarate de calcium, talc et zéine F4000.

**Les formes posologiques sont:**

**Comprimés à enrobage entéro-solubles :** 20 mg et 40 mg de pantoprazole.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser 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 prenez du sulfate d'atazanavir, informez-en votre médecin étant donné que ce médicament peut interagir avec PANTOPRAZOLE
- si vous êtes allergique au pantoprazole ou à l'un des ingrédients « non médicinaux » que renferme PANTOPRAZOLE.
- si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir; si vous allaitez. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. 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
- si vous présentez une diarrhée grave ou persistante, parce que les produits qui diminuent la sécrétion d'acide gastrique ont été associés à une légère augmentation des cas de diarrhée infectieuse
- si vous présentez tout symptôme cardiovasculaire (p. ex. cœur) ou neurologique (p. ex. cerveau) incluant les palpitations (accélération du rythme cardiaque), étourdissement, convulsions et tétanie (condition musculaire avec des symptômes tels que des contractions musculaires, des spasmes, des crampes et des convulsions) puisque ces symptômes peuvent être des signes d'hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans le corps).

Les personnes qui prennent de multiples doses quotidiennes de médicaments inhibiteurs de pompe à protons sur une longue période de temps (une année ou plus) peuvent avoir un risque accru de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Vous devez prendre PANTOPRAZOLE exactement tel que prescrit par votre médecin, à la plus faible dose possible pour votre traitement et sur la plus courte durée nécessaire. Discutez avec votre médecin de vos risques de fracture osseuse si vous prenez PANTOPRAZOLE.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

PANTOPRAZOLE peut interagir avec le sulfate d'atazanavir et méthotrexate



**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle chez l'adulte:**

Votre médecin vous aura expliqué pourquoi vous devez suivre un traitement avec 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.

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.

Votre médecin peut vous avoir prescrit PANTOPRAZOLE en même temps que deux antibiotiques pour traiter un ulcère associé à la bactérie *Helicobacter pylori*. Les doses de PANTOPRAZOLE et de chacun des antibiotiques doivent être prises deux fois par jour, ou selon les directives de votre médecin.

**Surdose:**

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée:**

Si vous oubliez de prendre une dose de 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, 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 PANTOPRAZOLE, parlez-en à votre médecin.

Après l'arrêt de votre médication, vos symptômes pourraient s'aggraver et la production d'acide dans votre estomac pourrait augmenter.

Traitement administré en association avec des antibiotiques:

Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (aqueuse ou sanguinolente), de la fièvre, des douleurs ou une sensibilité abdominales, vous avez peut-être une colite à *Clostridium difficile* (inflammation des intestins). Dans ce cas, cessez de prendre ces médicaments et communiquez

immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Symptôme / effet		Arrêtez la prise du médicament et contactez votre médecin ou pharmacien
<b>Rare</b>	Troubles de la vue*	√
<b>Cas isolés</b>	Atteinte hépatique (symptômes incluant le jaunissement de la peau et des yeux)	√
<b>Cas isolés</b>	Réactions cutanées graves, entre autre syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité	√
<b>Cas isolés</b>	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 PANTOPRAZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez vos comprimés entre 15°C et 30°C, dans des contenants hermétiquement fermés et dans un lieu sûr hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au: **Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Meliapharm Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par  
**Meliapharm Inc.**  
Montréal, Québec, H4P 2T4

Dernière révision : 17 janvier 2014