

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PANTOPRAZOLE

Comprimés de pantoprazole à libération retardée

40 mg de pantoprazole
(sous forme de pantoprazole sodique sesquihydrate)

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

DOMINION PHARMACAL
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de rédaction : 27 mars 2015

Numéro de contrôle : 183077

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

Pr PANTOPRAZOLE

Comprimés de pantoprazole à libération retardée
Pantoprazole sodique sesquihydrate

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés de pantoprazole à libération retardée à 40 mg	acide méthacrylique – acrylate d'éthyle copolymère, carbonate de sodium anhydre, cellulose microcristalline, citrate triéthylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laque, laque d'aluminium ponceau 4R, laque d'aluminium quinoline jaune, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, macrogol, oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge, polysorbate 80, povidonegomme, stéarate de calcium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Pour le traitement d'entretien de patients souffrant d'oesophagite par reflux gastro-oesophagien et la résolution des symptômes associés à l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien tels que pyrosis (brûlures d'estomac), 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 chez les enfants n'ont pas 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 (ex. : perte de poids significative et non intentionnelle, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse, anémie ou méléna) et lorsqu'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne avant d'amorcer le traitement avec PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique sesquihydrate), car un traitement avec le pantoprazole sodique pourrait 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*.

Les publications donnent à penser que l'utilisation concomitante d'IPP avec du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite ainsi que en prolonger la présence dans le sang, ce qui peut entraîner des effets toxiques causés par le méthotrexate. Une interruption temporaire du traitement par l'IPP peut être envisagée chez certains patients recevant des doses élevées de méthotrexate.

Fractures

Parmi les études observationnelles publiées, plusieurs suggèrent que le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut être associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Le risque de fracture était accru chez les patients qui avaient reçu de fortes doses, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples d'IPP à long terme (un an ou plus). Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible. Les patients à risque de fractures ostéoporotiques devraient être traités conformément aux directives de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Chez le rat, on considère que le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes dans l'estomac est attribuable à la hausse des concentrations de gastrine qui survient au cours d'un traitement chronique. On a également 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 doit 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.

Système 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 entraîner une hypomagnésémie. En outre, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été signalés dans les publications en tant que troubles électrolytiques concomitants.

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 potentiel 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 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. Il faut soupeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré prudemment en respectant les directives établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES)

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 (les 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).

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

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

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

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

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

Troubles généraux : fatigue.

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

Paramètres de laboratoire : hyperglycémie.

Troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements, vertiges.

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

Sens particuliers : trouble de la vue.

Autre : baisse de la libido.

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

Système cardiovasculaire : tension artérielle élevée, hypertension, ECG anormal.

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

Troubles généraux : fatigue, oedème périphérique, pyrexie.

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

Paramètres de laboratoire : hypertriglycémie.

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

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

Système respiratoire : toux.

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

Sens particuliers : sécheresse de la bouche, vision 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 ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole

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

Troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements.

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

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

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

Affection pseudo-grippale, céphalées, diarrhée.

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

Bronchite, nausées, dorsalgie, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, infection des voies respiratoires supérieures, blessure non accidentelle, sinusite, douleurs abdominales, étourdissements, arthralgie, vomissements, pharyngite, douleur thoracique, gastro-entérite, dyspepsie, infection des voies urinaires, éructation, pyrexie, toux, dépression, hypertension, douleur des membres, constipation, fatigue, chirurgie, douleur au cou, rhinopharyngite, élévation de l'alanine-

aminotransférase, hémorroïdes, douleur, flatulence, infection virale, hypertriglycéridémie, odontalgie, hypersensibilité, éruptions cutanées, douleurs abdominales basses, pneumonie, distension abdominale, dyspnée, crampes musculaires, rhinite, oedème périphérique, amygdalite, angine de poitrine, cholélithiase, congestion sinusale, grippe, vertiges, insomnie, infection, arthrose, hypercholestérolémie, prurit, eczéma, trouble du sommeil, migraine, élévation de l'aspartate-aminotransférase, hyperglycémie, malaise musculo-squelettique, élévation des triglycérides dans le sang, infarctus du myocarde, tendinite, gain pondéral, hémorragie rectale, cystite, congestion nasale, arthrite, contusion, malaise abdominal, entérite.

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

Septicémie.

Résultats 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 ostéoporotiques.

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés au cours des essais cliniques sur le pantoprazole sodique par voie orale, 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, γ -GT), troubles du sommeil.

Rare: agranulocytose, trouble de la vision/vue brouillée, urticaire, oedème de Quincke, arthralgie, myalgie, hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol), modification du poids, élévation de la température corporelle, oedème périphérique, gynécomastie, hypersensibilité

(notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique), hausse du taux de bilirubine, dépression (et toute aggravation), dysgueusie.

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

L'arrêt d'un traitement par IPP à long terme peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'hyperacidité et peut causer un effet rebond d'hypersécrétion d'acide.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation médiée par le cytochrome P₄₅₀. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et d'autres voies métaboliques qui comprennent l'oxydation par le CYP3A4. Elle est suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P₄₅₀). 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 P₄₅₀ 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 éthinyliestradiol) et la cyclosporine. L'utilisation concomitante d'antiacides n'affecte pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction pendant l'administration concomitante de warfarine au cours d'études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de variations de l'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/INR après le début du traitement, à la fin du traitement ou durant l'utilisation intermittente du pantoprazole.

Des rapports de cas, des études publiées portant sur la pharmacocinétique au sein d'une population et des analyses rétrospectives donnent à penser que l'administration concomitante d'IPP et du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ainsi que en prolonger la présence dans le sang.

Toutefois, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.

Interactions médicament-aliment

La consommation 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 Duodéal

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

Ulcère Gastrique

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

Reflux Gastro-esophagien (RGO) Symptomatique

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

Oesophagite par Reflux Gastro-esophagien

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'oesophagite 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'oesophagite par reflux gastro-oesophagien. 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 prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose du 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

Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Pantoprazole sodique est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H⁺, K⁺-ATPase (la pompe à protons) qui est responsable de la sécrétion acide 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 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⁺, K⁺-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-oesophagien, et de 40 mg ou plus par jour chez des patients présentant un reflux gastro-oesophagien réfractaire. Le taux de gastrinémie à jeun était généralement d'environ 2 à 3 fois le taux observé au début de l'étude pendant une période de suivi allant jusqu'à 4 ans dans le cadre des études cliniques.

Pharmacodynamique

Des études cliniques portant sur l'administration intraveineuse (IV) 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 entérosoluble à 40 mg. Comparativement à la forme IV du médicament, sa biodisponibilité 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 mcg/mL avec un t_{max} de 2 à 3 heures. L'aire sous la courbe (ASC) est d'environ 5 mcg.h/mL. La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C_{max}.

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

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

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

Le pantoprazole affiche une pharmacocinétique linéaire, p. ex., l'ASC et la C_{max} augmentent en proportion avec la dose dans les limites de l'éventail posologique de 10 à 80 mg après les administrations IV 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 IV 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 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 dans un endroit sec à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes Posologiques

PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) est offert pour l'administration par voie orale sous forme des comprimés à libération retardée (enrobage gastro-résistant) de 40 mg.

Composition

PANTOPRAZOLE contient du pantoprazole sodique sesquihydrate équivalent à 40 mg de pantoprazole par comprimé. Les ingrédients non médicinaux sont : acide méthacrylique – acrylate

d'éthyle copolymère, carbonate de sodium anhydre, cellulose microcristalline, citrate triéthylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laque, laque d'aluminium ponceau 4R, laque d'aluminium quinoline jaune, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, macrogol, oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge, polysorbate 80, povidonegomme, stéarate de calcium.

Conditionnement

Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

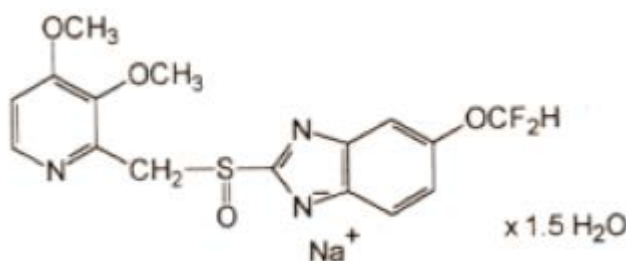
Nom propre : pantoprazole sodique sesquihydrate

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

Formule moléculaire : $C_{16} H_{14} F_2 N_3 NaO_4 S \times 1.5 H_2 O$

Masse moléculaire : 432,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité dans des solvants courants: Le pantoprazole sodique sesquihydrate est librement 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

Deux études comparatives à répartition aléatoire, croisées bidirectionnelles, à l'insu et à dose unique sur la biodisponibilité ont été réalisées auprès de volontaires humains en santé et non-fumeurs, de sexe masculin, à jeun et ayant mangé. Le taux et la portée de l'absorption du pantoprazole suivant la prise d'une dose orale unique d'un comprimé à libération prolongée de 40 mg (1 comprimé de 40 mg) de PANTOPRAZOLE et d'un comprimé à enrobage entéro-soluble de Pantoloc^{MD} (médicament de référence) ont été mesurés et comparés. Les résultats tirés des données mesurées sont résumés ci-dessous :

Étude réalisée auprès de sujets à jeun

Trente-deux volontaires ont été inscrits à l'étude et 30 sujets ont achevé la phase clinique de l'étude. Des analyses statistiques et pharmacocinétiques ont été réalisées en fonction de 28 sujets (de 22 à 53 ans, avec un âge médian de 33 ans).

Pantoprazole (1 x 40 mg) Tiré des données mesurées à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test* pantoprazole sodique sesquihydrate	Référence [†] Pantoloc ^{MD}	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % [#]
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	3871,33 4168,21 (39,91)	3877,32 4339,87 (44,28)	99,85	87,31-114,18
ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	3917,47 4218,64 (40,08)	3916,62 4382,06 (44,59)	100,02	87,84-113,89
C _{max} (ng/mL)	2032,85 2192,65 (39,68)	2312,06 2534,50 (32,29)	87,92	73,28-105,49
T _{max} [§] (h)	3,17 (38,72)	2,88 (46,88)		
T _{1/2} [§] (h)	1,20 (30,63)	1,17 (28,84)		

* Pantoprazole comprimés de 40 mg produit à Dominion Pharmacal.

[†] Pantoloc^{MD}, fabriqué par Solvay Pharma inc., Canada /Altana Pharma AG, Germany a été acheté au Canada.

[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

[#] En fonction des estimations de la moyenne des moindres carrés.

Étude réalisée auprès de sujets ayant mangé

Cinquante volontaires ont été inscrits à l'étude et 44 sujets ont achevé la phase clinique de l'étude. Des analyses statistiques et pharmacocinétiques ont été réalisées en fonction de 44 sujets (de 22 à 55 ans, avec un âge médian de 32 ans).

Pantoprazole (1 x 40 mg) Tiré des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test* pantoprazole sodique sesquihydrate	Référence† Pantoloc ^{MD}	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance# 90 %
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	2804,27 3459,55 (53,57)	2802,87 3606,46 (48,09)	100,05	91,78-109,07
ASC _{0-inf} (ng·h/mL)	3433,05 3819,01 (47,51)	3458,53 3792,86 (44,13)	99,27	95,34-103,36
C _{max} (ng/mL)	1859,38 2083,24 (35,12)	2010,82 2289,90 (28,92)	92,48	85,54-99,98
T _{max} § (h)	8,85 (56,89)	8,66 (49,40)		
T _{1/2} § (h)	1,28 (38,00)	1,32 (34,43)		

* Pantoprazole comprimés de 40 mg produit à Dominion Pharmacal.

† Pantoloc^{MD}, fabriqué par Solvay Pharma inc., Canada /Altana Pharma AG, Germany a été acheté au Canada.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

En fonction des estimations de la moyenne des moindres carrés.

Reflux gastro-oesophagien symptomatique

Dans une étude américaine, contrôlée par placebo et menée auprès de 538 patients, une proportion notablement plus élevée de patients traités par le pantoprazole sodique 40 mg ont connu un soulagement complet des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes, et une absence de régurgitation dès le premier jour de traitement, comparativement au placebo. 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 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 le 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'oesophagite par reflux gastro-oesophagien; et/ou d'un événement indésirable (évalué comme étant « probablement » ou « certainement » lié au médicament à l'étude); et/ou la survenue de symptômes gastro-intestinaux ayant commandé l'arrêt prématuré du traitement ».
- 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 oesophagite par reflux gastro-oesophagien ».
- 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-coeur, vomissements (symptômes souvent regroupés collectivement sous l'appellation de symptômes dyspeptiques), y compris des événements indésirables d'intensité sévère tout au moins « probablement » reliés et se rapportant aux voies digestives.

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

Effet 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 mcg 2 f.p.j. (M200)		
		Taux de rémission (%)			Taux de rémission (%)		
		P20 n = 196	P40 n = 199	O20 n = 200	P20 n = 257	M200 n = 258	valeur p P20 vs M200
Échec thérapeutique	0-3	94,2	97,2	93,8	92,5	78,7	< 0,001
	0-6	89,8	93,1	88,7	89,3	70,3	< 0,001
Échec endoscopique	0-3	95,9	98,9	96,0	98,0	95,3	0,16
	0-6	91,4	95,3	93,3	94,7	85,7	0,005
Échec symptomatique	0-3	98,8	100	98,8	98,5	92,3	0,004
	0-6	98,1	100	98,1	98,5	91,7	0,002

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

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

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 mcg de misoprostol 2 f.p.j. pour ce qui est des résultats symptomatiques et endoscopiques.

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

Le maintien à long terme de la guérison de l'oesophagite 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'oesophagite érosive de grade II ou III (Hetzl-Dent) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence de l'oesophagite 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-oesophagien 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, 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'oesophagite érosive que la dose de 20 mg (voir le tableau ci-dessous).

Maintien à long terme de la guérison de l'oesophagite érosive : Proportion de patients en rechute dans les études individuelles et les études regroupées à 12 mois. Études américaines.

	Pantoprazole à 20 mg n/N (%)	Pantoprazole à 40 mg n/N (%)	Ranitidine à 150 mg n/N (%)
Étude 3001A1-302-US			
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)* a	52/76 (68,4)
Étude 3001A1-303-US			
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)
Données regroupées			
Mois 12	50/148 (33,8)*	25/142 (17,6)*a	104/154 (67,5)

*Statistiquement significatif entre le traitement et la ranitidine à un niveau de 0,05; ^a 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;

En outre, le maintien à long terme de la guérison de l'oesophagite 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'oesophagite 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'oesophagite 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'oesophagite 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, 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Pharmacodynamique :

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

Parallèlement à l'inhibition profonde de la sécrétion acide gastrique, le pantoprazole a provoqué une augmentation des concentrations sériques de gastrine 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 glucuroconjugaison) et leurs différentes combinaisons, ont pour résultat la formation de divers métabolites. Chez les rats et les chiens, de 29 à 33 % de la dose de pantoprazole est excrétée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites dans les fèces après élimination biliaire. On ne retrouve pratiquement aucune molécule mère dans l'excreta.

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

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacodynamique :

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

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

Dose	% moyen d'inhibition du DASP
6 mg	13 %
10 mg	24 %
20 mg	27 %
40 mg	42 %
60 mg	54 %
80 mg	80 %
100 mg	82 %

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

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

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

* p < 0,05 contre ranitidine

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

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

40 mg	80 mg	
3,8	3,85	n.s.

n.s. = non significatif

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

Pharmacocinétique :

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Dans des études de toxicité aiguë chez les souris, on a trouvé que les valeurs moyennes de la dose létale (DL₅₀) pour le pantoprazole se situait aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration IV 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 > 1000 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 DL₅₀ 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 4: Études de toxicité aiguë avec le pantoprazole	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL50* approx. (mg/kg)
Souris	M	PO	> 1 000
	F	PO	747
Souris	M	IV	399
	F	IV	395
Rat	M	PO	1343
	F	PO	1037
Rat	M	IV	330
	F	IV	343
Chien	M/F	PO	300-1 000**
	M/F	IV	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 ptialisme, 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 IV 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 quelques 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 cholestérol sérique 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'oedème pulmonaire transitoire chez une proportion de chiens naîfs durant la première semaine d'administration du médicament. L'oedème 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'oedème pulmonaire chez les chiens à une dose orale de 7,5 mg/kg, ni à 60 mg/kg lors d'une administration quotidienne pour une période de 6 ou 12 mois, après l'augmentation graduelle de la dose sur une période d'une semaine.

POUVOIR CANCÉROGÈNE

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

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

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

Fischer-344 et de 50 rats Fischer-344. On a administré l'excipient à un groupe témoin composé de 50 rats et de 50 rates, tandis qu'un autre groupe n'a fait l'objet d'aucun traitement.

Dans le cadre de la première étude de 2 ans menée sur le pouvoir cancérogène chez les rats, qui correspond à un traitement à vie pour les rats, on a trouvé des néoplasmes neuroendocriniens dans l'estomac de mâles ayant reçu des doses d'au moins 50 mg/kg/jour et de femelles ayant reçu des doses d'au moins 0,5 mg/kg/jour. Les tumeurs se sont manifestées à une période tardive dans la vie des animaux (seulement après 17 mois de traitement), tandis qu'on n'a trouvé aucune tumeur chez les rats traités à raison d'une dose encore plus élevée pendant 1 an. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par des benzimidazoles de substitution a fait l'objet d'une étude approfondie, et on le considère comme étant le fait de concentrations sériques élevées de gastrine notées chez le rat durant le traitement prolongé. Dans le cadre de la deuxième étude sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat, on a décelé des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac de tous les groupes de femelles traitées et dans les groupes de mâles auxquels on a administré des doses de 15 et 50 mg/kg. Aucune métastase provenant des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac n'a été décelée.

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

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

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

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

POUVOIR MUTAGÈNE

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

Par ailleurs, deux analyses *in vitro* de la transformation cellulaire menées au moyen de différents types de cellules ont été effectuées pour aider à l'interprétation des études sur le pouvoir 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 IV), respectivement.

Chez les rats mâles, le traitement par le pantoprazole à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg *per os* pendant 127 jours n'a pas affecté la fécondité. Chez des rates gravides, le traitement a provoqué des

effets de toxicité foetale reliés à la dose : augmentation des décès prénataux et postnataux (450 mg/kg/jour), diminution du poids du foetus et retard de l'ossification squelettique (150 mg/kg/jour), et réduction du poids du raton (15 mg/kg/jour). Ces résultats peuvent s'expliquer par la toxicité maternelle du pantoprazole aux doses élevées et/ou le transport transplacentaire du pantoprazole.

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

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

RÉFÉRENCES

1. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, et al. Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Nov; 13 (11): 1481-91.
2. Gugler R, Hartmann M, Rudi J, Brod I, Huber R, Steinijans VW, Bliesath H, Wurst W, Klotz U. Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man; *Br J Pharmacol* 1996;42(2):249-252.
3. Hanauer G, Graf U, Meissner T. *In vivo* cytochrome P-450 interactions of the newly developed H⁺ K⁺-ATPase inhibitor Pantoprazole (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. Judmaier G, Koelz H.R. Pantoprazole-duodenal ulcer-study group; Comparison of pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer; *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:81-86.
8. Kliem V, Bahlmann J, Hartmann M, Huber R, Lühmann R, Wurst W. Pharmacokinetics of pantoprazole with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1189-1193.
9. Kohl B. et al. (H⁺, K⁺) -ATPase inhibiting-2-[(2-pyridylmethyl)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.
10. Kovacs TOG, DeVault K, Metz D, et. al. Pantoprazole prevents relapse of healed erosive esophagitis more effectively than ranitidine in gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (9): 2590 (A No. 53).
11. Mossner J, Holscher AH, 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.
12. 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.

13. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et al. Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Apr; 12 (4): 425-32.
14. Pue MA, 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.
15. Sachs G. Gastric H, K-ATPase as therapeutic target; *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:269-284.
16. Schulz H-U, Hartmann M, Steinijs VW, Huber R, Luhrmann B, Bliesath H, Wurst W. Lack of influence of Pantoprazole on the disposition kinetics of theophylline in man; *Int J Clin Pharmacol Ther* 1991 ;29(9):369-375.
17. Simon B, Müller P, Bliesath H, Lühmann R, Hartmann M, Huber R, Wurst W. Single intravenous administration of the H⁺,K⁺-ATPase inhibitor BY1023/SK & F96022 -inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man; *Aliment Pharmacol Therap* 1990a;4:239-245.
18. Simon B, Müller P, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Huber R, Bohnenkamp W, Wurst W. Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics following single and repeated intravenous administration of the gastric H⁺,K⁺-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers; *Z Gastroenterol* 1990;28:443- 447.
19. Simon B, Müller P, Marinis E, Lühmann R, Huber R, Hartmann M, Wurst W. Effect of repeated oral administration of BY1023/SK&F96022 - a new substituted benzimidazole derivative - on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man; *Aliment Pharmacol Therap* 1990c;4:373-379.
20. Steinijs VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review; *Internal J Clin Pharmacol Therap* 1996;34:S31-S50.
21. Takeda Canada inc., Monographie de Produit, Pantoloc, Date de révision : février 21, 2013, Numéro de contrôle : 161772.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rPANTOPRAZOLE

Comprimés de pantoprazole à libération retardée
40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydrate)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PANTOPRAZOLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PANTOPRAZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec 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, l'oesophagite par reflux (une grave forme de brûlures d'estomac), les symptômes du reflux gastro-oesophagien (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 symptômes causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens [(AINS), médicaments d'usage courant pour traiter l'arthrite et certaines affections musculaires] chez les personnes qui doivent prendre de façon continue des AINS et lorsqu'on considère ces personnes exposées à un risque accru de lésions gastro-intestinales.

Les effets de ce médicament :

PANTOPRAZOLE exerce son action en réduisant la quantité d'acide produite 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 un de ses ingrédients (voir **Les ingrédients non médicinaux** sont :).

L'ingrédient médicinal est :

Pantoprazole sodique sesquihydrate

Les ingrédients non médicinaux sont :

Stéarate de calcium, cellulose microcristalline, cros повідone, oxyde ferrique noir, oxyde ferrique rouge, oxyde ferrique jaune, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, acide méthacrylique, acrylate d'éthyle copolymère, polysorbate 80, laque d'aluminium

ponceau 4R, povidone, laque d'aluminium quinoline jaune, gomme laque, silice colloïdale anhydre, carbonate de sodium anhydre, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane, citrate triéthyle.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération retardée de 40 mg de pantoprazole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre PANTOPRAZOLE parlez à votre médecin ou à votre pharmacien :

- À propos de tous les problèmes de santé que vous avez ou que vous avez eus, y compris les problèmes au foie;
- À propos de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans prescription;
- 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 un des ingrédients non médicinaux que contient PANTOPRAZOLE;
- Si vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Parlez-en à votre médecin;
- Si vous avez une perte de poids inexplicée, des vomissements à répétition; ou si vous vomissez du sang, avez des selles foncées, êtes fatigué (anémie) ou avez de la difficulté à avaler;
- Si vous présentez une diarrhée grave et/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;
- Vous présentez des symptômes cardiovasculaires (par exemple, le coeur) ou neurologiques (par exemple, le cerveau), y compris des palpitations (sensation que le coeur bat très rapidement), des étourdissements, des convulsions, et une tétanie (affection musculaire entraînant des symptômes tels que des secousses, des spasmes, des crampes et des convulsions) car ces symptômes peuvent être le signe d'une hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans l'organisme).

Les patients qui prennent des doses quotidiennes multiples d'inhibiteurs de la pompe à protons pendant de longues périodes (un an ou plus) courent un risque accru de subir une fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Vous devez prendre le PANTOPRAZOLE exactement tel que prescrit, à la plus petite dose possible pour votre traitement et pendant le plus court laps de temps nécessaire. Si vous prenez PANTOPRAZOLE, parlez à votre médecin des risques de fractures possibles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

PANTOPRAZOLE peut interagir avec le sulfate d'atazanavir et méthotrexate.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose adulte habituelle :

Votre médecin vous aura expliqué pourquoi vous devez suivre un traitement avec PANTOPRAZOLE et il vous aura indiqué la dose que vous devez prendre. Suivez attentivement les instructions que votre médecin vous a données, car il se peut qu'elles soient différentes de l'information fournie dans ce feuillet.

PANTOPRAZOLE doit être pris le matin, avec ou sans nourriture. Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec de l'eau. Il ne faut pas écraser les comprimés ou les croquer.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (par exemple, un médecin), 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. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée, revenez plutôt à votre horaire régulier. Ne prenez jamais deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, PANTOPRAZOLE peut provoquer des effets secondaires chez certaines personnes. Lorsque ces effets secondaires se sont produits, ils étaient généralement légers et d'une 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 peuvent se produire. Si un de ces effets vous incommode, consultez votre médecin. Si vous

remarquez tout symptôme inhabituel ou inattendu durant votre traitement avec PANTOPRAZOLE, consultez votre médecin.

Après avoir arrêté de prendre votre médicament, vos symptômes pourraient s'aggraver et la production d'acide de votre estomac pourrait augmenter.

EFFETS SECONDAIRES GRAVE : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme / effet		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
Rare	Troubles de la vue*	✓
Cas isolés	Atteinte hépatique (symptômes incluant le jaunissement de la peau et des yeux)	✓
Cas isolés	Réactions cutanées graves telles que syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique, toxique, photosensibilité	✓
Cas isolés	Atrophie musculaire	✓

*La plupart des cas signalés ne sont pas graves.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant un traitement avec PANTOPRAZOLE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans un endroit sec à température ambiante (entre 15 et 30 °C) 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
- 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
 - 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 MedEffet^{MC} Canada à 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 trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Dominion Pharmacal, au: 1-888-550-6060.

Ce feuillet a été préparé par :

Dominion Pharmacal
Montreal, Quebec
H4P 2T4

Dernière révision : 27 mars 2015