

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **PANTOPRAZOLE**

Comprimés à libération retardée de pantoprazole sodique, USP

Pantoprazole à 20 mg et 40 mg (sous forme de pantoprazole sodique)

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase



Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin, Saint-Laurent,
Québec H4R 2P7

DATE DE LA RÉVISION:
Le 5 juin 2015

Numéro de contrôle de la présentation: 184818

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	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	38

Pr PANTOPRAZOLE
Comprimés à libération retardée de pantoprazole sodique, USP
(sous forme de pantoprazole)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé entérosoluble Pantoprazole à 20 et à 40 mg	Lactose anhydre, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, eau purifiée, carbonate de sodium anhydre, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle et oxyde de fer jaune.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) est indiqué pour le traitement d'affections qui nécessitent une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, telles que :

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

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, des patients ont reçu, pendant une période de 3 ans, du pantoprazole à 20 ou à 40 mg une fois par jour pour le traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien et la résolution des symptômes qui y sont associés, comme les brûlures d'estomac, la régurgitation acide et la dyspepsie. Le pantoprazole à 20 mg a été administré comme traitement d'entretien continu pendant une période maximale de 8 ans chez un nombre limité de patients.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne administrée chez les patients âgés ne doit pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir la section intitulée PHARMACOLOGIE.

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des ingrédients de sa préparation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET 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, vomissements sanglants, anémie ou méléna) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, il faut exclure la possibilité d'une tumeur maligne avant d'instaurer le traitement par PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique), car celui-ci peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Des examens plus approfondis doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

En cas de traitement à long terme, le patient doit faire l'objet d'un suivi régulier.

L'administration concomitante d'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée inévitable, il est recommandé d'exercer un suivi clinique étroit (p. ex., charge virale) et d'augmenter la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir. Ne pas dépasser la dose de 20 mg de pantoprazole par jour.

La réduction de l'acidité gastrique par un moyen quelconque, y compris par des inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à *Salmonella* et *Campylobacter* et parfois à *Clostridium difficile*.

Les données publiées semblent indiquer que l'utilisation concomitante des IPP et du méthotrexate (principalement à forte dose) peut entraîner une augmentation prolongée des taux sériques de méthotrexate ou de son métabolite, pouvant conduire à une toxicité liée au méthotrexate. Un arrêt temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par le méthotrexate à forte dose.

Fractures osseuses

Plusieurs études d'observation publiées semblent indiquer que le traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être associé à un risque accru de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liées à l'ostéoporose. Le risque de fracture était accru chez les patients qui avaient reçu de fortes doses, définies comme plusieurs doses quotidiennes, et un traitement prolongé par IPP (un an ou plus). Les patients devraient utiliser la dose la plus faible et la durée de traitement la plus courte qui conviennent pour l'affection traitée. Les patients présentant un risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices thérapeutiques établies (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 est 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 la colite à *Clostridium difficile*.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les effets du traitement prolongé comprennent l'hypergastrinémie, une possible hyperplasie des cellules semblables aux entérochromaffines (ECL), la formation de carcinoïdes dans l'estomac, d'adénomes et de carcinomes dans le foie ainsi que des modifications néoplasiques dans la thyroïde.

Chez le rat, on considère que le mécanisme qui entraîne la formation de carcinoïdes gastriques est attribuable à l'élévation du taux de gastrine constatée pendant le traitement prolongé. Des résultats similaires ont également été observés après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion acide (pour obtenir de plus amples renseignements, voir la section intitulée TOXICOLOGIE).

Le traitement de courte durée et le traitement prolongé par le pantoprazole sodique administrés chez un nombre limité de patients pendant une période maximale de 6 ans n'ont entraîné aucun changement pathologique important des cellules exocrines bordantes de l'estomac.

Hépatique/biliaire/pancréatique et rénal

En règle générale, la dose quotidienne de pantoprazole administrée chez les patients atteints d'une hépatopathie grave ne doit pas dépasser 20 mg. Voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques.

En règle générale, la dose quotidienne administrée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne doit pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques.

Endocrinien/métabolisme

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie, symptomatique ou asymptomatique, a été signalée chez des patients traités avec des IPP pendant trois mois ou plus, dans la plupart des cas après un an de traitement. Les réactions indésirables graves comprenaient la tétanie, les arythmies et les crises épileptiques. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité l'administration de suppléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui doivent suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec des médicaments comme la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie (p. ex., des diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller les taux de magnésium avant l'instauration du traitement par IPP et périodiquement par la suite.

L'utilisation chronique des IPP peut entraîner une hypomagnésémie. De plus, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie sont citées dans les publications comme accompagnant les troubles électrolytiques.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B12)

L'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption de vitamine B12 liée à des protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B12).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude satisfaisante ni bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Le pantoprazole sodique ne doit pas être administré chez la femme enceinte à moins que les avantages prévus l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Voir la section intitulée REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE.

Femmes qui allaitent :

Les études chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel a été observée chez l'humain. Le pantoprazole sodique ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, à moins que l'on estime que ses bienfaits l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Pédiatrie :

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

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne administrée chez les patients âgés ne doit pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir la section intitulée PHARMACOLOGIE. Les bienfaits des IPP doivent être évalués par rapport au risque accru de fractures, car les patients de cette catégorie (âgés de plus de 71 ans) peuvent déjà présenter un risque accru de fractures liées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est nécessaire, ils doivent être pris en charge avec soin conformément aux lignes directrices thérapeutiques établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le pantoprazole sodique est bien toléré. La plupart des effets indésirables étaient légers et passagers et ne présentaient aucun lien systématique avec le traitement.

Les effets indésirables suivants (les plus fréquemment signalés) ont été signalés chez des personnes recevant un traitement par le pantoprazole (à raison de 40 mg 1 f.p.j.) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée d'au moins 6 mois : céphalées (2,1 %), diarrhée (1,6 %), nausées (1,2 %).

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Les effets indésirables ont été relevés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés auprès de plus de 13 000 patients exposés au pantoprazole sodique comme agent thérapeutique en monothérapie pour le traitement d'affections nécessitant une acidosuppression. Les effets indésirables suivants, considérés par les investigateurs comme étant possiblement, probablement ou certainement liés au médicament, ont été signalés chez des personnes traitées par le pantoprazole (à raison de 20 ou de 40 mg 1 f.p.j.) lors d'essais cliniques de longue durée (au moins 6 mois).

Effets indésirables observés à une fréquence égale ou supérieure à 1 % et évalués par l'investigateur comme possiblement, probablement ou certainement liés au pantoprazole à 40 mg.

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

Pendant le traitement prolongé par le pantoprazole à 20 mg, aucun de ces effets n'a été signalé à une fréquence supérieure à 1 %.

Effets indésirables liés au pantoprazole à 20 mg et observés à une fréquence de 0,1 à 1 %

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, flatulences, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, météorisme abdominal, polypes gastriques, selles diarrhéiques, selles fréquentes, éructation, dyspepsie, nausées, vomissements, constipation.

Troubles généraux : Fatigue.

Troubles hépatobiliaires : Élévation des taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, élévation du taux de transaminases.

Paramètres de laboratoire : Hyperglycémie.

Troubles du système nerveux : Céphalées, étourdissements, vertige.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, éruption cutanée.

Organes des sens : Troubles de la vue.

Autre : Baisse de la libido.

Effets indésirables liés au pantoprazole à 40 mg et observés à une fréquence de 0,1 à 1 %

Appareil cardiovasculaire : Augmentation de la tension artérielle, hypertension, ECG anormal.

Troubles gastro-intestinaux : Flatulences, météorisme abdominal, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, selles diarrhéiques, aggravation du reflux gastro-œsophagien, polypes gastriques, malaises abdominaux, sensibilité abdominale, constipation, éructation, vomissements, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, œsophagite.

Troubles généraux : Fatigue, œdème périphérique, pyrexie.

Troubles hépatobiliaires : Élévation des taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, élévation du taux de transaminases.

Paramètres de laboratoire : Hypertriglycémie.

Métabolisme et nutrition : Diminution de l'appétit, gain pondéral.

Troubles du système nerveux : Dysgueusie, étourdissements, migraine, vertige.

Appareil respiratoire : Toux.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, éruption cutanée.

Organes des sens : Xérostomie, vision trouble.

Autre : Néoplasme.

Les effets indésirables suivants, considérés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou certainement liés au médicament, ont été signalés chez des personnes traitées par le pantoprazole (à raison de 20 ou de 40 mg, 1 f.p.j.) dans le cadre d'essais cliniques de courte durée (allant jusqu'à 3 mois).

Effets indésirables liés au pantoprazole à 20 ou à 40 mg et observés à une fréquence de 0,1 à 1 %

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, flatulences, nausées, constipation, douleurs abdominales.

Troubles du système nerveux : Céphalées, étourdissements.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit.

En outre, les effets indésirables suivants, considérés par les investigateurs comme non liés ou probablement non liés au médicament, ont été signalés chez des personnes traitées par le pantoprazole (à raison de 20 ou de 40 mg, 1 f.p.j.) dans le cadre d'essais cliniques de courte durée et de longue durée.

Effets indésirables observés à une fréquence égale ou supérieure à 1 % (20 ou 40 mg)

Affection pseudo-grippale, céphalées, diarrhée.

Effets indésirables observés à une fréquence de 0,1 à 1 % (20 ou 40 mg)

Bronchite, nausées, dorsalgie, douleurs abdominales hautes, infection des voies respiratoires supérieures, blessure non accidentelle, sinusite, douleurs abdominales, étourdissements, arthralgie, vomissements, pharyngite, douleur thoracique, gastro-entérite, dyspepsie, infection urinaire, éructation, pyrexie, toux, dépression, hypertension, douleur des membres, constipation, fatigue, intervention chirurgicale, douleur au cou, rhino-pharyngite, élévation du taux d'alanine-aminotransférase, hémorroïdes, douleur, flatulences, infection virale, hypertriglycéridémie, odontalgie, hypersensibilité, éruption cutanée, douleurs abdominales basses, pneumonie, météorisme abdominal, dyspnée, crampes musculaires, rhinite, œdème périphérique, amygdalite, angine de poitrine, lithiase biliaire, congestion des sinus, grippe, vertige, insomnie, infection, arthrose, hypercholestérolémie, prurit, eczéma, troubles du sommeil, migraine, élévation du taux d'aspartate-aminotransférase, hyperglycémie, malaises musculo-squelettiques, élévation du taux de triglycérides sanguins, infarctus du myocarde, tendinite, gain pondéral, hémorragie rectale, cystite, congestion nasale, arthrite, contusion, malaises abdominaux, entérite.

**Les effets indésirables graves suivants, peu importe leur cause, ont été signalés à une fréquence inférieure à 0,1 % chez des patients recevant du pantoprazole à 20 ou à 40 mg :
Septicémie**

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Reportez-vous aux paragraphes intitulés Troubles hépatobiliaires et Paramètres de laboratoire dans la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES ainsi qu'aux sections intitulées MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit et un lien de causalité avec le pantoprazole sodique n'a pu être écarté. Les effets ayant été signalés spontanément, il n'est pas possible de connaître les incidences exactes :

néphrite interstitielle; syndrome de Stevens-Johnson; érythème multiforme; nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell); photosensibilité; hyponatrémie; hypomagnésémie; lésion hépatocellulaire; jaunisse; insuffisance hépatocellulaire; hallucination; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes en cas d'existence préalable); hypokinésie, neuropathie optique ischémique antérieure; pancréatite; salivation accrue; trouble de l'élocution; augmentation du taux de créatine phosphokinase; rhabdomyolyse; alopecie; acné; dermatite exfoliatrice; nervosité; tremblements; acouphènes; paresthésie; photophobie; vertiges; augmentation de l'appétit; hématurie; impuissance; éosinophilie; ostéoporose et fractures liées à l'ostéoporose.

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés lors d'essais cliniques sur le pantoprazole sodique oral quelles que soient l'indication et la posologie :

Peu fréquents : maux de tête; étourdissements; nausée/vomissements; distension abdominale et ballonnements; constipation; sécheresse de la bouche; douleur et gêne abdominales; éruption cutanée/exanthème/éruption; prurit; asthénie, fatigue et malaise; augmentation du taux d'enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT); troubles du sommeil.

Rares : agranulocytose; troubles de la vision/vision trouble; urticaire; œdème de Quincke; myalgie; arthralgie; hyperlipidémie et augmentation des taux de lipides (triglycérides, cholestérol); changements de poids; élévation de la température corporelle; œdème périphérique; gynécomastie; hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique); augmentation de la bilirubine; dépression (et toutes ses aggravations); perturbation du goût.

Très rares : thrombopénie; leucopénie; pancytopenie, désorientation (et toutes les aggravations). L'interruption du traitement à long terme par IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et causer un effet rebond sous forme d'hypersécrétion d'acide.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par oxydation médiée par le cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le cytochrome P2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le cytochrome P3A4. Cette oxydation est suivie d'une sulfoconjugaison provoquée par une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P450). Les études pharmacocinétiques sur les interactions médicamenteuses menées chez l'humain n'ont pas montré d'inhibition du métabolisme oxydatif du médicament. Aucune induction du cytochrome P450 par le pantoprazole n'a été observée pendant l'administration prolongée de pantoprazole sodique marqué à l'antipyrine. Le pantoprazole provoque une inhibition durable de la sécrétion d'acide gastrique. Le pantoprazole peut donc interférer avec l'absorption des médicaments lorsque le pH gastrique est un déterminant important de la biodisponibilité (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole, erlotinib).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons avec l'atazanavir et d'autres médicaments contre le VIH dont l'absorption dépend du pH pourrait entraîner une réduction substantielle de la biodisponibilité de ces médicaments anti-VIH et avoir une incidence sur l'efficacité de ces médicaments. Par conséquent, l'administration concomitante d'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-médicament

Le pantoprazole sodique n'interagit pas 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 contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol, ou la cyclosporine. L'administration concomitante d'antiacides n'influe pas sur la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre le pantoprazole et les associations d'antibiotiques suivantes : métronidazole plus clarithromycine, métronidazole plus amoxicilline, amoxicilline plus clarithromycine.

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée pendant l'administration concomitante de warfarine dans le cadre d'études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de variations du rapport normalisé international (INR) ont été signalés pendant le traitement concomitant depuis la commercialisation du produit. Par conséquent, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine et l'INR après l'instauration du traitement, après l'arrêt du traitement ainsi que pendant l'administration intermittente de pantoprazole.

Les rapports de cas, les études pharmacocinétiques de population publiées et les analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à forte dose) peut entraîner une augmentation prolongée des taux sériques de méthotrexate ou de son métabolite l'hydroxyméthotrexate. Toutefois, aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions du méthotrexate avec les IPP.

Interactions médicament-aliment

La consommation d'aliments n'influe pas sur la pharmacocinétique (ASC et C_{max}) du pantoprazole sodique. Voir la section intitulée PHARMACOLOGIE HUMAINE.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des résultats faussement positifs obtenus lors d'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. L'utilisation d'une autre méthode permettant de confirmer les résultats positifs devrait être envisagée.

Autre

Généralement, le traitement quotidien administré en même temps qu'un inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique pendant une longue période (p. ex., plus de 3 ans) peut entraîner une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou à une achlorhydrie. De rares cas de carence en cyanocobalamine attribuable à un traitement acidosuppresseur ayant été rapportés dans la littérature, il faut envisager cette éventualité lorsque des symptômes cliniques associés à ce trouble sont observés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

ULCÈRE DUODÉNAL

Chez l'adulte, la dose de PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) recommandée pour le traitement de l'ulcère duodéal par voie orale est de 40 mg de pantoprazole administrés une fois par jour, le matin. L'ulcère est généralement cicatrisé 2 semaines après le début du traitement. Chez les patients dont l'ulcère n'est pas cicatrisé après les deux premières semaines de traitement, on recommande de poursuivre le traitement pendant 2 autres semaines.

ULCÈRE GASTRIQUE

Chez l'adulte, la dose recommandée pour le traitement de l'ulcère gastrique par voie orale est de 40 mg administrés une fois par jour, le matin. L'ulcère est généralement cicatrisé 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients dont l'ulcère n'est pas cicatrisé après les quatre premières semaines de traitement, on recommande de poursuivre le traitement pendant 4 autres semaines.

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO) SYMPTOMATIQUE

Chez l'adulte, la dose recommandée pour le traitement par voie orale des symptômes du RGO, y compris les brûlures d'estomac et la régurgitation, est de 40 mg administrés une fois par jour, pendant un maximum de 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas nettement soulagés après 4 semaines, il est conseillé de procéder à des examens plus approfondis.

ŒSOPHAGITE PAR REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Chez l'adulte, la dose de pantoprazole recommandée est de 40 mg administrés par voie orale une fois par jour, le matin. Chez la plupart des patients, l'œsophagite est généralement guérie 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie

après les quatre premières semaines de traitement, on recommande de poursuivre le traitement pendant 4 autres semaines. Il a été démontré que les doses de 20 et de 40 mg administrées une fois par jour sont efficaces pour maintenir la guérison de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. Si le traitement d'entretien échoue à une dose de 20 mg administrée une fois par jour, on peut envisager l'utilisation d'une dose quotidienne de 40 mg comme traitement d'entretien.

PRÉVENTION DES LÉSIONS GASTRO-INTESTINALES CAUSÉES PAR LES AINS

Chez l'adulte, la dose de pantoprazole recommandée est de 20 mg administrés par voie orale une fois par jour, le matin. Les patients devraient utiliser la dose la plus faible et la durée de traitement la plus courte qui conviennent pour l'affection traitée.

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre aussitôt que possible, à moins que ce ne soit bientôt le moment de prendre la dose suivante. Il ne faut jamais prendre deux doses en même temps pour compenser l'oubli d'une dose. Les patients doivent simplement continuer de prendre leur médicament selon l'horaire habituel.

Administration

Le pantoprazole sodique se présente sous la forme d'un comprimé entérosoluble. On ne doit ni mâcher ni écraser le comprimé, mais l'avalier entier avec du liquide le matin, avant, pendant ou après le petit-déjeuner.

Reconstitution :

Sans objet.

SURDOSAGE

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

Quelques cas de surdosage par le pantoprazole ont été signalés. Aucun profil de symptômes constant n'a été observé après l'ingestion de doses élevées de pantoprazole. Des doses quotidiennes de pantoprazole allant jusqu'à 272 mg et des doses uniques allant jusqu'à 240 mg ont été administrées par voie intraveineuse, ces dernières sur une période de 2 minutes, et elles ont été bien tolérées.

Comme le pantoprazole a une forte affinité pour les protéines, il n'est pas éliminé facilement par la dialyse. En cas de surdosage avec signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être faite, à part un traitement visant la suppression des symptômes et le maintien des fonctions vitales.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Le pantoprazole sodique est un benzimidazole substitué qui s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales après l'absorption. Le pantoprazole sodique est ensuite converti en sa forme active, soit un sulfénamide cyclique, qui se lie à l' H^+ , K^+ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion d'acide gastrique basale et stimulée. Le pantoprazole sodique agit dans un milieu acide ($pH < 3$), et il est essentiellement inactif à un pH supérieur. Ses effets pharmacologiques et thérapeutiques s'exercent dans les 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 menées auprès de plus de 800 patients, la gastrinémie à jeun a augmenté de 2 à 3 fois en moyenne par rapport à la gastrinémie à jeun mesurée avant le traitement, durant les premiers mois de traitement par le pantoprazole à des doses de 40 mg par jour dans des études sur le traitement d'entretien du RGO et à des doses de 40 mg ou plus par jour chez des patients atteints de RGO réfractaire. Généralement, la gastrinémie à jeun restait environ 2 à 3 fois plus élevée que celle mesurée au début de l'étude pendant une période de suivi périodique allant jusqu'à 4 ans dans le cadre d'études cliniques.

Dans le cadre d'études de pharmacologie clinique à dose unique, le pantoprazole a été administré en concomitance avec des associations d'amoxicilline, de clarithromycine ou de métronidazole. Lorsqu'une dose unique de pantoprazole a été administrée à des volontaires en bonne santé en association avec le métronidazole plus l'amoxicilline, avec la clarithromycine plus le métronidazole, ou avec la clarithromycine plus l'amoxicilline, aucune interaction entre les médicaments n'a été observée.

Pharmacodynamie

Dans les études cliniques évaluant l'administration intraveineuse (i.v.) et orale, le pantoprazole sodique a inhibé la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Avec une dose orale quotidienne de 40 mg, l'inhibition était de 51 % au jour 1 et de 85 % au jour 7. L'acidité gastrique basale sur 24 heures était réduite de 37 % et de 98 % aux jours 1 et 7, respectivement.

Pharmacocinétique

Absorption : Le pantoprazole est absorbé rapidement après l'administration d'un comprimé entérosoluble de 40 mg. Comparativement au pantoprazole administré par voie i.v., le pantoprazole administré par voie orale a une biodisponibilité de 77 % qui ne varie pas après plusieurs doses. Après l'administration d'une dose de 40 mg par voie orale, la C_{max} est d'environ 2,5 $\mu g/mL$, avec un T_{max} de 2 à 3 heures. L'ASC est d'environ 5 $\mu g \cdot h/mL$. La consommation d'aliments n'a aucun effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C_{max} .

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

Métabolisme : Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Des études sur le pantoprazole menées chez l'humain ne révèlent aucune inhibition ni activation du cytochrome P_{450} (CYP_{450}) dans le foie.

Excrétion : L'élimination rénale représente la principale voie d'excrétion (environ 82 %) des métabolites du pantoprazole sodique, les autres métabolites étant excrétés dans les fèces. Le

principal métabolite présent dans le sérum et l'urine est le desméthylpantoprazole sous forme de sulfoconjugué. La demi-vie du principal métabolite (environ 1,5 heure) n'est pas bien plus longue que celle du pantoprazole (environ 1 heure).

Le pantoprazole présente une pharmacocinétique linéaire, c'est-à-dire que l'ASC et la C_{\max} augmentent proportionnellement à la dose dans l'éventail posologique allant de 10 à 80 mg après l'administration par voie orale et intraveineuse. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont considérés comme indépendants de la dose. Après l'administration répétée par voie orale ou intraveineuse, l'ASC du pantoprazole était similaire à celle d'une dose unique.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

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

Gériatrie :

Comparativement aux volontaires plus jeunes, les volontaires âgés présentent une augmentation de l'ASC (35 %) et de la C_{\max} (22 %) du pantoprazole après l'administration par voie orale de 40 mg de pantoprazole pendant 7 jours consécutifs. Après l'administration d'une dose unique de 40 mg de pantoprazole par voie orale, les volontaires âgés présentent, comparativement aux volontaires plus jeunes, une augmentation de l'ASC (43 %) et de la C_{\max} (26 %). Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne administrée chez les patients âgés ne doit pas dépasser le schéma posologique recommandé.

Insuffisance hépatique :

Après l'administration de 40 mg de pantoprazole, chez les patients atteints de cirrhose du foie la demi-vie augmentait pour atteindre entre 7 et 9 h, l'ASC augmentait d'un facteur de 5 à 7 et la C_{\max} augmentait d'un facteur de 1,5, comparativement aux sujets en santé. De même, après l'administration d'une dose de 20 mg, l'ASC augmentait d'un facteur de 5,5 et la C_{\max} augmentait d'un facteur de 1,3 chez les patients atteints de cirrhose du foie grave, comparativement aux sujets en santé. Compte tenu de la pharmacocinétique linéaire du pantoprazole, l'ASC augmente d'un facteur de 2,75 chez les patients atteints de cirrhose du foie grave après l'administration d'une dose de 20 mg, comparativement aux volontaires en santé après l'administration d'une dose de 40 mg. Par conséquent, en règle générale, la dose quotidienne de pantoprazole administrée chez les patients atteints d'une hépatopathie grave ne doit pas dépasser 20 mg.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, les paramètres pharmacocinétiques du pantoprazole étaient semblables à ceux des sujets en santé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés, la différence entre l'ASC des patients dialysés et celle des patients non dialysés n'étant que de 4 %.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C (entre 59 °F et 86 °F), à l'abri de l'humidité excessive.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) en comprimés est offert dans les teneurs suivantes pour l'administration par voie orale.

PANTOPRAZOLE en comprimés à 20 mg : Chaque comprimé entérosoluble biconvexe, de forme ovale et de couleur jaune, portant l'inscription « APO » d'un côté et « P20 » de l'autre, contient du pantoprazole sodique équivalant à 20 mg de pantoprazole. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

PANTOPRAZOLE en comprimés à 40 mg : Chaque comprimé entérosoluble biconvexe, de forme ovale et de couleur jaune, portant l'inscription « APO » d'un côté et « P40 » de l'autre, contient du pantoprazole sodique équivalant à 40 mg de pantoprazole. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

En plus du pantoprazole sodique, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, eau purifiée, carbonate de sodium anhydre, talc, dioxyde de titane, citrate d'éthyle et oxyde de fer jaune.

PANTOPRAZOLE satisfait aux critères du test n° 2 de dissolution USP.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : pantoprazole sodique

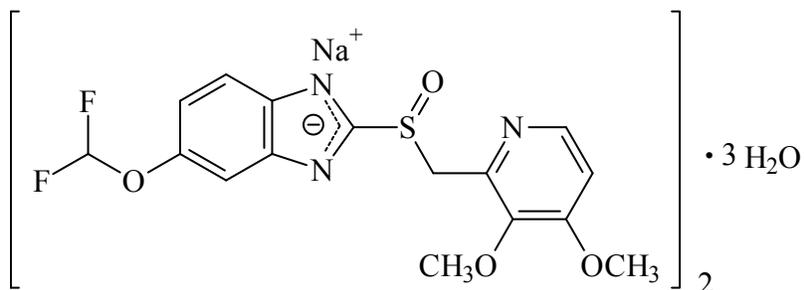
Nom chimique : 1) Sel de sodium hydraté (2:3) de 5-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole;
2) Sel de sodium sesquihydraté de 5-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridyl)méthyl]-sulfinyl] benzimidazole

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Pantoprazole : $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$, 383,37

Pantoprazole sodique : $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1.5 H_2O$, 432,37

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé

Solubilité dans des solvants courants à une température de 25 °C :

Solvant	Solubilité (mg/mL)	Terme descriptif (au sens de la USP)
Eau	Plus de 1 000	Très soluble
Méthanol	Plus de 2 000	Très soluble
Éthanol	Plus de 1 000	Très soluble
Acétone	270	Facilement soluble
Chloroforme	0,022	Pratiquement insoluble
Dichlorométhane	0,018	Pratiquement insoluble
Oxyde de diéthyle	0,001	Pratiquement insoluble
<i>n</i> -hexane	0,001	Pratiquement insoluble

pH : 9,5 à 10,0 (solution aqueuse à 1 %)

pKa : 3,92 et 8,19

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative avec répartition aléatoire, à double insu et à dose unique, de type croisé en deux phases, a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 29 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du pantoprazole ont été mesurés après l'administration par voie orale d'une dose unique (1 x 40 mg) de PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) en comprimés entérosolubles à 40 mg (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC) ou de Pantoloc[®] (pantoprazole sodique) en comprimés entérosolubles à 40 mg (Nycomed Canada Inc.).

Pantoprazole (1 x 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	7 523,0 8 870,2 (61)	7 842,2 9 819,1 (75)	95,9	89,0 à 103,4
ASC _{inf} (ng•h/mL)	7 843,4 9 554,7 (68)	8 102,2 10 603,2 (88)	96,8	90,3 à 103,8
C _{max} (ng/mL)	3 397,2 3 551,7 (29)	3 414,1 3 658,5 (35)	99,5	88,1 à 112,4
T _{max} [§] (h)	3,7 (30)	3,4 (34)		
t _{1/2} [§] (h)	2,0 (58)	1,9 (59)		
* Comprimés entérosolubles PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) à 40 mg (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC)				
[†] Les comprimés entérosolubles Pantoloc [®] (pantoprazole sodique) à 40 mg (Nycomed Canada Inc.) ont été achetés au Canada				
[§] Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative avec répartition aléatoire, à double insu et à dose unique, de type croisé en deux phases, a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 52 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du pantoprazole ont été mesurés après l'administration par voie orale d'une dose unique (1 x 40 mg) de PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) en comprimés entérosolubles à 40 mg (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC) ou de Pantoloc[®] (pantoprazole sodique) en comprimés entérosolubles à 40 mg (Nycomed Canada Inc.).

Pantoprazole (1 x 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	7 993,1 10 555,0 (87)	8 297,5 11 279,6 (90)	96,3	92,4 à 100,4
ASC _{inf} (ng•h/mL)	8 570,6 11 973,9 (109)	8 957,9 13 758,7 (112)	95,7	92,3 à 99,1
C _{max} (ng/mL)	2 711,3 2 854,8 (30)	2 923,1 3 048,5 (29)	92,8	86,8 à 99,1
T _{max} [§] (h)	10,2 (47)	9,2 (54)		
t _{1/2} [§] (h)	2,9 (115)	3,5 (122)		
* Comprimés entérosolubles PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) à 40 mg (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC) † Les comprimés entérosolubles Pantoloc [®] (pantoprazole sodique) à 40 mg (Nycomed Canada Inc.) ont été achetés au Canada § Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique

Dans une étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis auprès de 538 patients, un pourcentage nettement plus élevé de patients prenant 40 mg de pantoprazole sodique que de patients recevant le placebo ont connu un soulagement complet de leurs brûlures d'estomac diurnes et nocturnes et une absence de régurgitation dès le premier jour de traitement. Les patients qui prenaient le pantoprazole sodique consommaient un nombre considérablement moins élevé de comprimés d'antiacide par jour que ceux qui recevaient le placebo.

Dans une deuxième étude menée aux États-Unis auprès de 215 patients, un pourcentage nettement plus élevé de patients traités par le pantoprazole sodique que de patients recevant la nizatidine à raison de 150 mg 2 f.p.j. ont connu un soulagement complet de leurs brûlures d'estomac nocturnes et de leurs symptômes de régurgitation dès le premier jour de traitement et de leurs brûlures d'estomac diurnes dès le deuxième jour de traitement. Les patients qui prenaient le pantoprazole sodique consommaient un nombre considérablement moins élevé de comprimés d'antiacide par jour que ceux qui recevaient la nizatidine.

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

Deux études clés ont été menées dans le but d'étudier l'effet du pantoprazole sodique sur la prévention des lésions gastro-intestinales visibles à l'endoscopie chez des patients qui, au début de l'étude, ne présentaient pas de telles lésions, mais qui étaient exposés à un risque accru de lésions des voies digestives hautes attribuables aux AINS.

Les critères d'efficacité suivants ont été utilisés dans ces études :

- a L'échec thérapeutique – défini comme « la détection d'un ulcère gastroduodéal et (ou) de plus de 10 érosions et (ou) de pétéchies dans l'estomac ou le duodénum et (ou) d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien et (ou) d'un effet indésirable (évalué comme étant « probablement » ou « certainement » lié au médicament à l'étude) et (ou) de symptômes gastro-intestinaux entraînant l'arrêt prématuré du traitement ».
- b L'échec endoscopique – défini comme « la détection d'un ulcère gastroduodéal et (ou) de plus de 10 érosions ou pétéchies dans l'estomac ou le duodénum et (ou) d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ».
- c L'échec symptomatique – défini comme l'apparition de symptômes gastro-intestinaux graves tels que brûlures d'estomac, douleur épigastrique, sensation d'oppression rétrosternale, douleurs abdominales, éructation d'air, éructation acide, odynophagie, nausées, haut-le-cœur, vomissements (souvent collectivement appelés symptômes dyspeptiques), y compris les effets indésirables graves touchant le tractus gastro-intestinal au moins « probablement » liés au médicament à l'étude.

Le tableau suivant présente les résultats des études menées auprès de patients qui ont besoin d'une prise continue d'AINS et qui présentent un risque accru de lésions gastro-intestinales associées à la prise d'AINS.

Effet du pantoprazole sodique sur la prévention des lésions gastro-intestinales visibles à l'endoscopie chez les patients qui ont besoin d'une prise continue d'AINS et qui présentent un risque accru de lésions des voies digestives hautes attribuables aux AINS.

En rémission quant aux critères d'efficacité	Intervalle de temps (mois)	Étude 1; pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. (P20) p/r au pantoprazole à 40 mg 1 f.p.j. (P40) p/r à l'oméprazole à 20 mg 1 f.p.j. (O20)			Étude 2; pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. (P20) p/r au misoprostol à 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 de p P20 p/r au M200
Échec thérapeutique	0 à 3	94,2	97,2	93,8	92,5	78,7	< 0,001
	0 à 6	89,8	93,1	88,7	89,3	70,3	< 0,001
Échec endoscopique	0 à 3	95,9	98,9	96,0	98,0	95,3	0,16
	0 à 6	91,4	95,3	93,3	94,7	85,7	0,005
Échec symptomatique	0 à 3	98,8	100	98,8	98,5	92,3	0,004
	0 à 6	98,1	100	98,1	98,5	91,7	0,002

Les patients « en rémission » sont les patients chez qui aucun des résultats possibles n'a été observé (p. ex. un « échec thérapeutique », un « échec endoscopique » ou un « échec symptomatique » après 6 mois).

Les taux de rémission étaient obtenus en soustrayant les échecs de 100 %.

Dans une étude d'une durée de 6 mois menée auprès de 595 patients ayant besoin d'une prise continue d'AINS, le traitement par le pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. s'est révélé équivalent au traitement par le pantoprazole à 40 mg 1 f.p.j. et par l'oméprazole à 20 mg 1 f.p.j. pour cette indication.

Dans une deuxième étude d'une durée de 6 mois menée auprès de 515 patients ayant besoin d'une prise continue d'AINS, le pantoprazole à 20 mg s'est révélé non seulement équivalent, mais aussi supérieur sur le plan statistique au traitement par le misoprostol à 200 µg 2 f.p.j. en ce qui a trait aux échecs symptomatiques et endoscopiques.

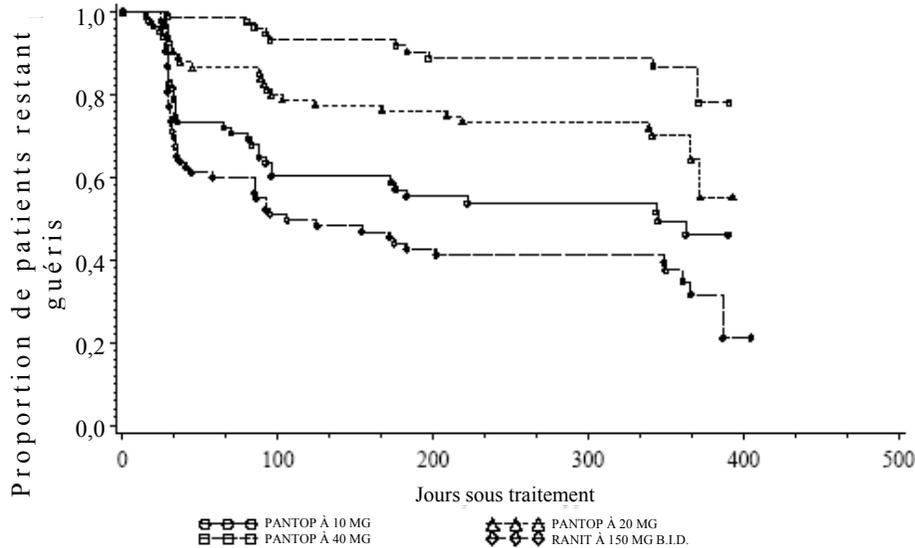
Prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Le maintien prolongé de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études avec répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, contrôlées par traitement actif, menées aux États-Unis. Dans les deux études, les patients admissibles présentaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (classification de Hetzel-Dent) et présentaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal était la récurrence confirmée par endoscopie (évaluée aux mois 1, 3, 6 et 12) de l'œsophagite érosive (« rechute »). Les patients pouvaient prendre des comprimés antiacides de Gelusil au besoin pour soulager les symptômes après 5 minutes ou plus de douleur rétrosternale, de régurgitation acide ou de dysphagie, mais non pas dans l'heure précédant ou suivant la prise du médicament à l'étude. Des endoscopies ponctuelles ont été effectuées lorsque les symptômes de RGO étaient présents pendant plus de trois jours consécutifs. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour l'analyse principale, alors que l'analyse secondaire était une analyse discrète.

Dans le cadre des études aux É.-U., les résultats des analyses de Kaplan-Meier ont montré que la proportion cumulative de rechutes avec le temps était liée à la dose pour les groupes traités par le pantoprazole. La proportion cumulative de rechutes à 12 mois pour les patients traités par le pantoprazole à 20 mg et le pantoprazole à 40 mg a présenté une différence statistiquement significative au niveau des données regroupées (valeur $p = 0,001$) et des données de l'une des études (3001A1-302-US : $p = 0,012$, 3001A1-303-US $p = 0,052$) (valeurs p ajustées pour la comparaison appariée).

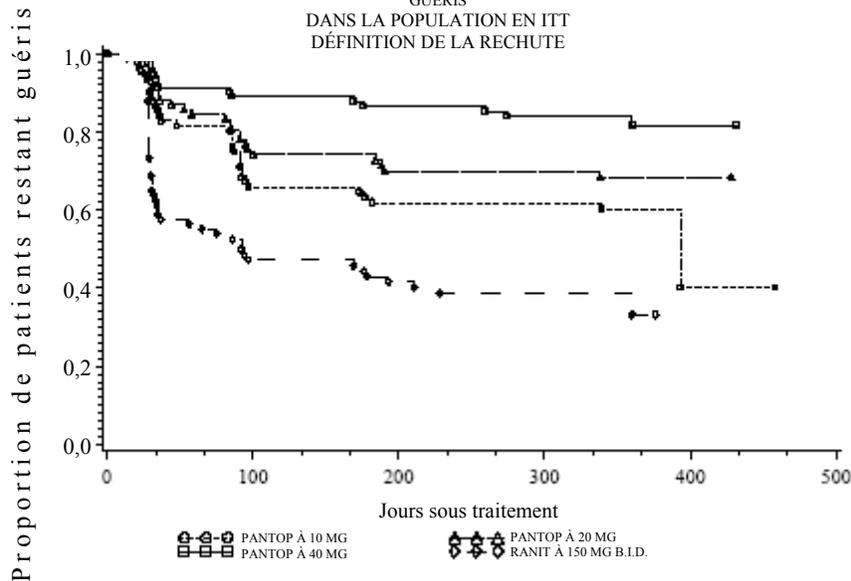
Courbe de Kaplan-Meier; 3001A1-302-US

ESTIMATIONS DE KAPLAN-MEIER DE LA PROPORTION DE PATIENTS RESTANT GUÉRIS
DANS LA POPULATION EN ITT
DÉFINITION DE LA RECHUTE



Courbe de Kaplan-Meier; 3001A1-303-US

ESTIMATIONS DE KAPLAN-MEIER DE LA PROPORTION DE PATIENTS RESTANT
GUÉRIS
DANS LA POPULATION EN ITT
DÉFINITION DE LA RECHUTE



Dans l'analyse discrète des résultats groupés des deux études aux É.-U., la dose de 40 mg était nettement plus efficace que la dose de 20 mg (valeur $p = 0,004$) pour le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive (voir le tableau suivant).

Maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive : proportion de patients qui rechutent lors des études individuelles et des études groupées à 12 mois. Études aux É.-U.

	Pantoprazole 20 mg n/N (%)	Pantoprazole 40 mg n/N (%)	Ranitidine 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 groupées			
Mois 12	50/148 (33,8)*	25/142 (17,6)* ^a	104/154 (67,5)

* Statistiquement significatif entre le traitement et la ranitidine au niveau de 0,05;

^astatistiquement significatif entre le pantoprazole à 40 mg et à 20 mg avec valeur *p* ajustée (méthode de Holm). Âge moyen dans l'étude 302-US 49,2 ans, 003-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 race noire, 4,1 % d'origine hispanique, < 1 % de race asiatique, 91 % de race blanche, < 1 % autres, US-303 : 6,4 % de race noire, 6,4 % d'origine hispanique, < 1 % de race asiatique, 86 % de race blanche, < 1 % autres, US-302 : 85 % sans *H. pylori*, 15 % avec *H. pylori*, US-303 : 88 % sans *H. pylori*, 12 % avec *H. pylori*.

Le maintien prolongé de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études de non-infériorité à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles menées en Europe. Les patients admissibles aux deux études avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (classification de Savary-Miller) et présentaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le paramètre d'évaluation primaire 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 ne présentaient pas une diminution moindre du pourcentage de rechutes après 12 mois que ceux traités par le pantoprazole à 20 mg.

Maintien prolongé de la guérison de l'œsophagite érosive : pourcentage de patients ayant connu une rechute dans les études individuelles et les études regroupées après 12 mois.

Études menées en Europe*

Étude	Mois	Taux de rechute (%)		Différence entre le traitement et l'IC à 95 % (%)
		Pantoprazole à 40 mg	Pantoprazole à 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)
Études regroupées	12	69/325 (21)	94/335 (28)	-6,8 (-13,4; 0,3)

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

* Ces études ont été réalisées entre 1993 et 1997; à cette époque, la détermination de l'état relatif à *H. pylori* et de l'éradication de *H. pylori* n'était pas utilisée couramment.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Pharmacodynamie :

In vivo, le pantoprazole produisait une inhibition marquée et durable de la sécrétion d'acide gastrique basale et stimulée, la dose efficace moyenne (DE₅₀) variant de 0,2 à 2,4 mg/kg chez le rat et le chien. En plus de l'administration de doses uniques, l'administration par voie orale de doses répétées de pantoprazole a été étudiée (p. ex., pendant une pH-métrie sur 24 heures chez le chien effectuée après stimulation par la pentagastrine). Tandis qu'une dose de 1,2 mg/kg n'entraînait aucune augmentation importante du pH le 1^{er} jour, le pH atteignait des valeurs comprises entre 4 et 7 après 5 jours de traitement. Cet effet n'était plus observé 18 heures après la dernière administration du médicament. Dans divers modèles d'ulcère gastrique chez le rat, le pantoprazole montrait une activité antiulcéreuse.

Parallèlement à l'inhibition importante de la sécrétion d'acide gastrique, le pantoprazole entraînait une augmentation liée à la dose de la gastrinémie jusqu'à des valeurs de plus de 1 000 pg/mL, par rapport à un taux témoin d'environ 100 pg/mL. L'hypergastrinémie persistante chez le rat observée à la suite de l'administration de doses élevées de pantoprazole entraînait des modifications hyperplasiques dans la muqueuse fundique de l'estomac associées à une densité accrue de cellules semblables aux entérochromaffines (ECL). Ces modifications étaient réversibles pendant les périodes de récupération sans médicament.

Une batterie d'épreuves pharmacologiques standardisées effectuées sur des doses élevées de pantoprazole n'a révélé aucun effet du pantoprazole sur les systèmes nerveux central et périphérique. Chez des chiens conscients ainsi que chez des chats anesthésiés recevant par voie i.v. des doses uniques de pantoprazole allant jusqu'à 10 mg/kg, aucune variation systématique de la fréquence respiratoire, de l'ECG, de l'EEG, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'a été observée. L'administration de doses élevées entraînait des diminutions modestes et passagères de la tension artérielle et des modifications variables de la fréquence cardiaque. Aucun effet du pantoprazole n'a été décelé sur la fonction rénale ni sur les fonctions neuro-végétatives, comme la sécrétion pancréatique et biliaire, la motilité gastro-intestinale et la température corporelle.

Le pantoprazole n'entraînait aucune variation systématique des effets de l'éthanol, du pentobarbital ou de l'hexobarbital. Seules des doses supérieures à 300 mg/kg prolongeaient les effets du diazépam.

Pharmacocinétique :

Absorption et distribution

Le pantoprazole est absorbé rapidement chez le rat et le chien. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 15 à 20 minutes chez le rat et après environ 1 heure chez le chien. La biodisponibilité orale est de 33 % chez le rat et de 49 % chez le chien. Des études autoradiographiques et de distribution quantitative dans les tissus ont montré qu'après l'absorption, le pantoprazole est réparti rapidement dans les sites extravasculaires. Après l'administration du pantoprazole, la distribution de la radioactivité dans le sang et la plupart des organes est d'abord uniforme. Après 16 heures, le pantoprazole radiomarqué est décelé

principalement dans la paroi de l'estomac. Après 48 heures, toute la radioactivité administrée a été excrétée. Seule une très faible quantité de pantoprazole radiomarqué traverse la barrière hémato-encéphalique. La liaison protéique est de 95 % chez le rat et de 86 % chez le chien.

Métabolisme et excrétion

Le pantoprazole est fortement métabolisé. Les oxydations et les réductions qui se produisent à différents sites de la molécule ainsi que les réactions de phase II (sulfatation et glycuconjugaion) et leurs différentes combinaisons entraînent la formation de divers métabolites. Chez le rat et le chien, de 29 à 33 % de la dose de pantoprazole est excrétée sous forme de métabolites urinaires, le reste étant excrété sous forme de métabolites biliaires et fécaux. On ne retrouve presque aucune trace de la molécule mère dans les excréta.

Le passage dans les glandes mammaires et le passage transplacentaire ont été étudiés chez le rat au moyen de pantoprazole radiomarqué. Un maximum de 0,23 % de la dose administrée est excrété dans le lait. La radioactivité pénètre le placenta avec de 0,1 à 0,2 % de la dose par gramme de tissu fœtal le 1^{er} jour suivant l'administration par voie orale.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacodynamie

Le pantoprazole est un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique. On en a fait la démonstration au moyen d'une technique d'aspiration de l'acide gastrique ainsi qu'en exerçant une surveillance continue du pH intragastrique. La technique d'aspiration a également permis de montrer que le pantoprazole entraînait une diminution liée à la dose du volume d'acide gastrique sécrété.

Tableau 1 : Pourcentage d'inhibition du débit acide stimulé par la pentagastrine (DASP) pendant les 4 à 7 heures suivant l'administration par voie orale d'une dose unique de pantoprazole ou d'un placebo chez des volontaires en santé.

Dose	Pourcentage 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 par voie orale d'une dose de 40 mg permettait d'inhiber efficacement la sécrétion d'acide gastrique. Le pantoprazole à 40 mg était nettement supérieur au traitement type par inhibiteur de l'histamine (300 mg de ranitidine administrés le soir) pour ce qui est du pH médian sur 24 heures et du pH diurne, mais pas en ce qui a trait aux mesures nocturnes.

Tableau 2 : Effets d'un traitement par voie orale d'une durée de 1 semaine chez des volontaires en santé recevant un placebo, du pantoprazole à 40 mg le matin ou un traitement type par la ranitidine à raison de 300 mg administrés le soir

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

* $p < 0,05$ p/r à la ranitidine

L'augmentation de la dose quotidienne de pantoprazole de 40 à 80 mg n'a entraîné aucune élévation importante du pH médian sur 24 heures.

Tableau 3 : Effet du pantoprazole administré par voie orale sur le pH médian sur 24 heures le 7^e jour de traitement chez des volontaires en santé (40 mg p/r à 80 mg)

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

n.s. = non significatif

Ainsi, l'administration unquotidienne de 40 mg de pantoprazole devrait être suffisante pour traiter la plupart des patients atteints de troubles associés à la sécrétion d'acide gastrique.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité absolue du pantoprazole en comprimé est de 77 %. Les concentrations sériques maximales de pantoprazole sont atteintes environ 2,5 heures après l'administration par voie orale. Des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 2 µg/mL et 3 µg/mL sont atteintes 2 ou 3 heures après l'administration d'une dose de 40 mg. L'ingestion d'aliments n'a 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 pris avec un petit-déjeuner hypercalorique. Compte tenu de la longue durée d'action du pantoprazole, qui dépasse de beaucoup la période de temps pendant laquelle les concentrations sériques sont mesurables, cette variation observée dans le cas du T_{max} n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique.

Le pantoprazole se lie aux protéines sériques dans une proportion d'environ 98 %.

Malgré la demi-vie d'élimination relativement courte du pantoprazole (environ 1 heure), l'effet antisécrétoire augmente pendant l'administration unquotidienne répétée, ce qui démontre que la durée d'action du médicament dépasse de façon marquée la demi-vie d'élimination sérique. Cela

signifie qu'il n'existe aucune corrélation directe entre les concentrations sériques et l'action pharmacodynamique.

L'administration matinale du pantoprazole était nettement supérieure à l'administration en soirée en ce qui a trait au pH intragastrique sur 24 heures. Par conséquent, on doit recommander aux patients de prendre le pantoprazole le matin. Comme la prise du médicament avant le petit-déjeuner n'influe ni sur la C_{max} ni sur l'ASC, ce qui caractérise la vitesse et le taux d'absorption, il n'est pas nécessaire d'exiger que le patient prenne le pantoprazole à un moment précis avant, pendant ou après le petit-déjeuner.

Le pantoprazole est métabolisé dans le foie. Environ 82 % de la dose administrée par voie orale est éliminée par les reins et le reste, par les fèces. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des sulfoconjugués formés après la déméthylation à la fraction pyridinique, le groupe sulfoxyde étant retenu (M2, principal métabolite), oxydé à l'état de sulfone (M1) ou réduit à l'état de sulfure (M3). Ces métabolites sont aussi présents dans l'urine (M2, le principal métabolite). On trouve également des glycuconjugués dans l'urine.

Dans le cadre d'études de pharmacologie clinique à dose unique, le pantoprazole a été administré à des volontaires en bonne santé à jeun en concomitance avec des associations d'amoxicilline, de clarithromycine ou de métronidazole. Les caractéristiques pharmacocinétiques de chacun des médicaments administrés seuls ont également été évaluées en guise de référence. On a conclu qu'il y avait équivalence entre le test (c.-à-d., en schéma d'association) et la référence respective lorsque l'intervalle de confiance à 90 % était situé dans la plage d'équivalence de 0,67 à 1,50 pour l'ASC_{0-∞} et C_{max} .

L'influence potentielle de l'administration concomitante de pantoprazole à 40 mg avec la clarithromycine à 500 mg et le métronidazole à 500 mg sur les caractéristiques pharmacocinétiques a été évaluée après l'administration d'une dose orale unique à des volontaires en bonne santé à jeun. Une absence d'interaction a été montrée pour chacun des médicaments (voir le tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4 : Estimations ponctuelles et IC à 90 % pour les rapports respectifs de Test/Réf*

	Métronidazole	Clarithromycine	Pantoprazole
ASC _{0-∞}	1,02 (0,99 à 1,06)	1,16 (1,04 à 1,28)	1,11 (0,98 à 1,25)
C_{max}	1,08 (0,99 à 1,14)	1,15 (0,91 à 1,45)	1,21 (1,06 à 1,39)

* Réf = médicament seul

Test = association

L'administration concomitante a été bien tolérée, sans variation pertinente sur le plan clinique quant aux signes vitaux, à l'ECG ou aux paramètres de laboratoire.

On a également évalué l'influence potentielle de l'administration concomitante de pantoprazole à 40 mg avec la clarithromycine à 500 mg et le métronidazole à 1 000 mg sur les caractéristiques pharmacocinétiques après l'administration d'une dose orale unique à des volontaires en bonne santé à jeun. Une absence d'interaction a été montrée pour chacun des médicaments (voir le tableau 5 ci-dessous).

Tableau 5 : Estimations ponctuelles et IC à 90 % pour les rapports respectifs de Test/Réf*

	Amoxicilline	Clarithromycine	Pantoprazole
ASC _{0-∞}	0,93 (0,85 à 1,02)	1,14 (1,00 à 1,31)	1,10 (1,03 à 1,18)
C _{max}	0,97 (0,86 à 1,10)	1,18 (1,00 à 1,40)	1,11 (0,94 à 1,31)

* Réf = médicament seul

Test = association

L'administration concomitante a été bien tolérée, sans variation pertinente sur le plan clinique quant aux signes vitaux, à l'ECG ou aux paramètres de laboratoire.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Dans le cadre d'études de toxicité aiguë menées chez la souris, les valeurs de la dose létale moyenne (DL₅₀) étaient d'environ 390 mg/kg de poids corporel dans le cas du pantoprazole administré par voie i.v. et d'environ 700 mg/kg de poids corporel dans celui du pantoprazole administré par voie orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes étaient d'environ 250 mg/kg dans le cas du pantoprazole administré par voie i.v. et de plus de 1 000 mg/kg dans celui du pantoprazole administré par voie orale.

Des études de toxicité aiguë ont été menées sur le B8810-044, le principal produit de dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de la DL₅₀ chez la souris (de 119 à 167 mg/kg) et le rat (de 73 à 82 mg/kg) étaient inférieures à celles du pantoprazole après une injection par voie intraveineuse, mais les symptômes toxiques étaient semblables à ceux notés dans le cas du médicament. Une étude de 4 semaines portant sur l'administration par voie intraveineuse de doses répétées de ce produit de dégradation a également été menée chez le rat. Des rats recevaient 5 et 25 mg/kg de B8810-044, tandis que le groupe témoin recevait 25 mg/kg de pantoprazole. Des secousses musculaires étaient observées immédiatement après l'injection chez les rats ayant reçu 25 mg/kg du produit de dégradation, mais pas chez les animaux traités par le pantoprazole. Cependant, à tous les autres niveaux, les composés étaient comparables.

Tableau 6 : Études de toxicité aiguë sur le pantoprazole

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ * approx. (mg/kg)
Souris	M	orale	> 1 000
	F	orale	747
Souris	M	i.v.	399
	F	i.v.	395
Rat	M	orale	1 343

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ * approx. (mg/kg)
	F	orale	1 037
Rat	M	i.v.	330
	F	i.v.	343
Chien	M/F	orale	300 à 1 000**
	M/F	i.v.	150 à 300

* Les doses se rapportent au sel de sodium administré sous forme de solution

** Sel de sodium sous forme de poudre sèche dans des capsules de gélatine

Les symptômes observés après l'administration de doses létales par voie orale ou intraveineuse étaient semblables chez le rat et la souris, les animaux présentant de l'ataxie, une baisse d'activité, de l'hypothermie et de la prostration. Les animaux survivants se sont rétablis sans incident. Après l'administration par voie orale de doses létales chez le chien, de la salivation, des tremblements, de la léthargie, de la prostration et un coma ont été observés, la mort survenant le lendemain. De l'ataxie, des tremblements et un décubitus ventral ont été notés après l'administration de doses sublétales par voie orale et intraveineuse, mais les animaux survivants se rétablissaient rapidement et semblaient tout à fait normaux après une période d'observation de 2 semaines.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Les doses quotidiennes de pantoprazole administrées par voie orale dans des études de 1 et de 6 mois effectuées chez le rat SD et portant sur des doses répétées étaient respectivement de 1, 5, 20 et 500 mg/kg et de 0,8, 4, 16 et 320 mg/kg. Les doses administrées par voie intraveineuse dans une étude de 1 mois effectuée chez le rat étaient de 1, 5 et 30 mg/kg.

Une étude de toxicité de 12 mois a été menée chez le rat SD à l'aide de doses quotidiennes de 5, 50 et 300 mg/kg administrées par voie orale. Les doses quotidiennes administrées par voie orale dans le cadre d'études de 1 et de 6 mois effectuées chez le chien (beagle) étaient respectivement de 7,5, 15, 30 et 100 mg/kg et de 5, 15, 30 et 60 mg/kg. Pendant une étude d'une durée de 12 mois menée chez le chien, des doses quotidiennes de 2,5, 15 et 60 mg/kg étaient administrées par voie orale.

Une hypergastrinémie liée à la dose était observée à toutes les doses analysées dans les études mentionnées ci-dessus, mais elle était réversible à l'arrêt du traitement. Les effets du médicament sur l'estomac comprenaient l'augmentation du poids de l'estomac et des modifications de la morphologie de la muqueuse gastrique. Au cours de l'étude de 6 mois menée chez le rat, une augmentation du poids de l'estomac et certaines modifications cellulaires ont été constatées à toutes les doses. Dans l'étude de 1 mois effectuée chez le rat, des modifications gastriques ont été décelées à la dose de 5 mg/kg, mais pas à celle de 1 mg/kg. Chez le chien, une augmentation du poids de l'estomac a été observée à toutes les doses étudiées. Chez le chien, aucune modification des cellules gastriques n'a été décelée aux doses de 7,5 ou de 5 mg/kg administrées par voie orale dans le cadre des études de 1 et de 6 mois, respectivement. Chez les deux espèces,

la plupart des effets gastriques étaient réversibles après une période de récupération de 4 à 8 semaines. L'hypergastrinémie et les modifications gastriques étaient considérées comme la conséquence de l'action pharmacologique du composé, soit l'inhibition importante et prolongée de la sécrétion d'acide gastrique.

L'augmentation du poids du foie observée dans les études menées chez le rat était considérée comme la conséquence de l'induction des systèmes de métabolisation hépatique des médicaments et on a établi qu'elle était associée à une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois et aux doses de 50 et de 300 mg/kg après 12 mois de traitement. Une augmentation du poids du foie a également été observée à une dose de 16 mg/kg chez des rats mâles pendant 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. Pendant l'étude de 1 mois, une augmentation du poids du foie a été constatée à toutes les doses chez les chiens mâles, mais seulement à la dose de 100 mg/kg chez les femelles. Les mâles et les femelles présentaient une augmentation du poids du foie après 6 mois de traitement à des doses de 30 ou de 60 mg/kg, mais pas à la dose de 15 mg/kg. Au cours de l'étude de 12 mois, l'augmentation du poids du foie a été notée uniquement chez les chiennes recevant une dose de 60 mg/kg. Dans les études menées chez le chien, l'augmentation du poids du foie ne correspondait à aucune lésion hépatique. Chez le chien, l'augmentation du poids du foie était attribuable à l'activation des systèmes de métabolisation hépatique des médicaments, comme chez le rat.

Dans les études menées chez l'animal, l'activation thyroïdienne est provoquée par la métabolisation rapide des hormones thyroïdiennes dans le foie et elle a été décrite de façon similaire dans le cas d'autres médicaments. On a noté une augmentation du poids de la glande thyroïde chez les rats des deux sexes à la dose de 500 mg/kg dans l'étude de 1 mois et à la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes a été observée chez des femelles ayant reçu ces doses, chez des rats auxquels on a administré des doses de 50 et de 300 mg/kg dans l'étude de 12 mois ainsi que chez quelques femelles traitées par une dose de 16 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Aucun effet n'a été noté sur la glande thyroïde des rats recevant par voie orale une dose inférieure ou égale à 5 mg/kg, même après 1 an. Chez le chien, aucun effet n'a été observé sur la glande thyroïde après 4 semaines. Seules de légères augmentations du poids de la glande thyroïde non liées à la dose ont été notées après 6 mois, mais aucune modification n'a été décelée à l'examen histologique. Au cours de l'étude de 12 mois, le poids relatif de la glande thyroïde dans le groupe recevant la dose de 60 mg/kg n'était que légèrement supérieur à celui observé chez les chiens témoins, et l'examen histologique a permis de déceler des modifications seulement chez quelques animaux traités par des doses de 15 et de 60 mg/kg. Les modifications étaient réversibles chez les deux espèces.

Une augmentation des taux de cholestérol sérique a été notée dans tous les groupes des études de 6 et de 12 mois menées chez le chien et dans tous les groupes de l'étude de 12 mois menée chez le rat. Les augmentations étaient légères et étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans les études menées chez le chien, les doses de 15 mg/kg ou plus de pantoprazole administrées par voie orale ont causé un œdème pulmonaire passager pendant la première semaine d'administration du médicament chez un certain nombre de chiens soumis pour la première fois au traitement. L'œdème pulmonaire a causé la mort de quelques chiens après l'administration par voie orale de doses répétées égales ou supérieures à 15 mg/kg. De solides

données probantes indiquent que la toxicité pulmonaire est attribuable à un métabolite (le thiol) qui n'est pas présent chez l'humain. Aucun signe d'œdème pulmonaire n'a été décelé chez les chiens recevant par voie orale une dose quotidienne de 7,5 mg/kg ou de 60 mg/kg pendant 6 ou 12 mois, après une phase d'augmentation de la dose d'une semaine.

Dans le cadre d'une étude de quatre semaines sur la toxicité orale, des chiens beagle ont reçu par voie orale des doses quotidiennes de produits commerciaux encapsulés comprenant le pantoprazole, la clarithromycine, le métronidazole et l'amoxicilline. Des groupes de trois chiens mâles et trois chiens femelles ont reçu les doses quotidiennes suivantes de pantoprazole 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

Les examens histomorphologiques ont indiqué que le traitement par la clarithromycine et le métronidazole seuls (groupe 2) a induit une gastrite atrophique, qui n'a pas été observée lorsque ces produits étaient administrés en concomitance avec le pantoprazole. Dans le groupe 5, toutefois, l'aspect de l'ensemble de la muqueuse a été jugé assez normal, et l'épaisseur de la muqueuse n'avait pas diminué. Chez les chiens en récupération, les muqueuses ont également été jugées normales.

Dans tous les groupes ayant reçu la clarithromycine (groupes 2, 4, 5), on a observé une inflammation et une hyperplasie de la vésicule biliaire, ainsi qu'une dégénérescence des papilles rénales. Ces changements étaient absents chez les chiens en récupération du groupe 5 (on a seulement noté un gonflement tubulaire et une augmentation de la pigmentation tubulaire), ce qui indique qu'il y a réversibilité. Une légère hypertrophie centrilobulaire a été observée dans le foie de la plupart des animaux.

Chez les chiens qui présentaient un résultat positif au test respiratoire à l'urée radiomarquée au ¹³C avant le traitement, l'organisme semblable à *Helicobacter* responsable a été éliminé dans les groupes 2 à 5, et est resté éradiqué chez les animaux en récupération du groupe 5.

D'après les résultats de cette étude, on a conclu qu'aucun effet toxique additionnel n'a été observé durant l'administration concomitante de différents antibiotiques avec le pantoprazole.

CANCÉROGÉNÉICITÉ

Trois études de cancérogénicité ont été menées sur le pantoprazole :

- une étude de 24 mois menée chez des rats SD recevant des doses de 0,5, 5, 50 et 200 mg/kg/jour administrées par voie orale;
- une étude de 24 mois menée chez des rats Fischer-344 recevant des doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour administrées par voie orale;
- une étude de 24 mois menée chez des souris B6C3F1 recevant des doses de 5, 25 et 150 mg/kg/jour administrées par voie orale.

Le pantoprazole, dissous dans de l'eau distillée, était administré une fois par jour par gavage à des groupes de 50 souris B6C3F1 mâles et de 50 souris B6C3F1 femelles, à raison de 5, 25 ou 150 mg/kg. Un groupe témoin identique recevait des doses d'eau distillée (pH de 10) tandis qu'un deuxième groupe témoin identique ne recevait aucun traitement. Dans la première étude menée sur des rats, le pantoprazole était administré une fois par jour par gavage à des groupes de 70 rats et de 70 rates SD, à raison de 0,5, 5, 50 et 200 mg/kg. Un groupe témoin de 70 rats et de 70 rates recevait l'excipient. Dans la deuxième étude menée sur des rats, le pantoprazole était administré une fois par jour par gavage à des groupes de 50 rats et de 50 rates Fischer-344, à raison de 5, 15 et 50 mg/kg. Un groupe témoin de 50 rats et de 50 rates recevait l'excipient, tandis qu'un autre groupe ne recevait aucun traitement.

Au cours de la première étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez le rat, qui correspond à un traitement administré pendant toute la vie du rat, des néoplasmes neuro-endocriniens ont été décelés dans l'estomac de mâles ayant reçu des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour et de femelles ayant reçu des doses égales ou supérieures à 0,5 mg/kg/jour. La formation de tumeur survenait tard dans la vie des animaux (seulement après 17 mois de traitement), alors qu'aucune tumeur n'était décelée chez les rats traités pendant 1 an par une dose encore plus élevée. Le mécanisme qui entraîne la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de manière approfondie, et l'on considère qu'il est attribuable à l'élévation de la gastrinémie constatée chez le rat pendant le traitement prolongé. Dans la deuxième étude de cancérogénicité menée chez le rat, des tumeurs des cellules neuro-endocriniennes ont été observées dans l'estomac de femelles de tous les groupes traités et dans l'estomac de mâles des groupes recevant des doses de 15 et de 50 mg/kg. Aucune métastase issue de tumeurs des cellules neuro-endocriniennes n'a été décelée.

Aucun néoplasme des cellules ECL n'a été observé dans l'étude de cancérogénicité menée chez la souris (24 mois) ni dans les études de toxicité chronique effectuées chez le chien. Dans les études cliniques où le pantoprazole était administré à des doses allant jusqu'à 80 mg, la densité des cellules ECL n'a presque pas changé.

L'examen microscopique des tissus de rats (première étude de cancérogénicité) et de souris a permis de constater une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques. Dans l'étude menée chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques bénignes au sein des groupes recevant des doses de 50 et de 200 mg/kg et une augmentation de l'incidence d'hépatomes chez les mâles et les femelles du groupe recevant la dose de 200 mg/kg. On a noté une incidence d'adénomes hépatocellulaires et d'hépatomes légèrement supérieure chez la souris femelle du groupe recevant la dose de 150 mg/kg que chez les deux groupes témoins. D'autres modifications de la morphologie du foie ont également été observées. L'incidence et la gravité de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire augmentaient avec la dose et, dans les études menées chez les rats et celles effectuées chez la souris, on notait une hausse de la nécrose hépatocellulaire chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Les tumeurs hépatocellulaires sont fréquentes chez la souris, et l'incidence notée dans le groupe de femelles recevant la dose de 150 mg/kg se situait dans les limites observées chez les témoins historiques de cette souche. L'incidence des tumeurs hépatiques chez les rats traités par une dose de 50 mg/kg et chez les rats mâles recevant une dose de 200 mg/kg se situait également dans les limites observées chez les rats témoins historiques. Ces tumeurs se formaient tard dans la vie des animaux et étaient surtout bénignes. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs hépatiques chez les

rongeurs après un traitement prolongé par le pantoprazole est associé à l'induction enzymatique responsable de l'hépatomégalie et de l'hypertrophie centrolobulaire et il est caractérisé par une faible incidence d'induction tumorale observée uniquement à des doses élevées. Comme le pantoprazole agit de façon similaire au phénobarbital, causant une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire réversible et une induction enzymatique dans les études de courte durée, il est probable que le mode d'action de l'induction des tumeurs hépatiques observé dans les études de longue durée menées chez les rongeurs soit aussi le même. La formation de tumeurs hépatocellulaires chez les rongeurs recevant des doses élevées n'indique pas l'existence d'un risque cancérigène chez l'humain.

Une légère augmentation des modifications néoplasiques de la glande thyroïde a été notée chez des rats recevant une dose de 200 mg/kg/jour de pantoprazole. L'incidence de ces tumeurs se situait dans les limites observées chez les témoins historiques de cette souche de rats. Aucun néoplasme thyroïdien n'a été mis en évidence au cours de l'étude de 12 mois. La dose sans effet chez le rat et la rate est de 50 mg/kg, ce qui représente 100 fois la dose la plus souvent administrée chez l'humain, soit la dose de 40 mg. L'effet du pantoprazole sur la glande thyroïde est consécutif aux effets sur l'induction enzymatique hépatique qui entraînent une accélération du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. Par conséquent, la production de thyrotrophine (TSH) augmente, ce qui produit un effet trophique sur la glande thyroïde. Les résultats d'études cliniques ont démontré qu'aucune induction enzymatique hépatique ni aucune modification des paramètres hormonaux thyroïdiens ne se produisent chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole.

Les tumeurs causées par le pantoprazole chez le rat et la souris étaient le résultat de mécanismes non génotoxiques non pertinents chez l'humain. Chez les rongeurs, les tumeurs apparaissaient à des doses supérieures aux doses thérapeutiques auxquelles l'humain est exposé. Selon des données cinétiques, l'exposition au pantoprazole chez les rats recevant 200 mg/kg était 22,5 fois supérieure à l'exposition à laquelle sont soumis les humains recevant une dose de 40 mg par voie orale. Chez les souris recevant une dose de 150 mg/kg, l'exposition au pantoprazole était 2,5 fois supérieure à celle à laquelle les humains sont soumis.

MUTAGÉNICITÉ

Le pantoprazole a fait l'objet de plusieurs études de mutagénicité. Le test d'Ames, un test d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur cellules de moelle osseuse de rat, une épreuve sur cellules de lymphome murin, deux tests de mutation génétique *in vitro* sur cellules ovariennes de hamster chinois et deux tests du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris n'ont révélé aucun pouvoir mutagène du pantoprazole. Le pantoprazole a montré un pouvoir mutagène dans trois des quatre tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* effectués sur des lymphocytes humains. Les tests *in vitro* ont été effectués en présence et en l'absence d'activation métabolique. Un test *in vitro* effectué sur des hépatocytes de rats et visant à déterminer la capacité du pantoprazole à induire une synthèse réparatrice de l'ADN a donné des résultats négatifs. De plus, un essai de liaison covalente à l'ADN effectué sur un foie de rat n'a montré aucune liaison du pantoprazole à l'ADN qui soit pertinente sur le plan biologique.

Par ailleurs, deux tests de transformation cellulaire *in vitro* effectués sur différents types de cellules ont été réalisés pour aider à interpréter les résultats des études de cancérigénicité menées

chez les rongeurs. Dans ni l'une ni l'autre de ces études, le pantoprazole n'a accéléré la transformation morphologique des types de cellules utilisés.

Un test de mutation bactérienne effectué à l'aide du produit de dégradation B8810-044 n'a révélé aucun potentiel mutagène.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Le pantoprazole n'a montré aucun pouvoir tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 450 et 40 mg/kg/jour (administrées par gavage) et jusqu'à 20 et 15 mg/kg/jour (administrées par injection i.v.), respectivement.

Chez le rat mâle, le traitement par des doses de pantoprazole pouvant atteindre 500 mg/kg administrées par voie orale pendant 127 jours n'avait aucune influence sur la fertilité. Chez la rate gravide, le traitement provoquait les effets fœtotoxiques suivants, qui étaient liés à la dose : augmentation de la mortalité prénatale et postnatale (450 mg/kg/jour), diminution du poids du fœtus et retard de l'ossification du squelette (150 mg/kg/jour) et diminution du poids du raton (15 mg/kg/jour). Ces résultats peuvent s'expliquer par la toxicité maternelle du pantoprazole à des doses élevées et (ou) par le passage placentaire du pantoprazole.

La pénétration du pantoprazole dans le placenta a été étudiée chez la rate et on a constaté qu'elle augmentait lorsque la gestation était avancée. Par conséquent, les concentrations de pantoprazole chez le fœtus augmentent peu de temps avant la naissance, sans égard à la voie d'administration.

Chez l'humain, aucune étude satisfaisante ni bien contrôlée n'a été menée sur l'administration de pantoprazole pendant la grossesse.

RÉFÉRENCES

- 1) Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, *et al.* Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* Nov. 1999;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 I. 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 topantoprazole;* *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:363-378.
- 8) Judmaier G, Koelz HR, 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 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.
- 11) Kovacs TOG, DeVault K., Metz D., *et. al.* Pantoprazole prevents relapse of healed erosive esophagitis more effectively than ranitidine in gastroesophagealreflux disease patients. *Am JGastroenterol* 1999; 94 (9): 2590 (A No. 53).

- 12) Metz DC, Bochenek WJ, and the pantoprazole US GERD study group. *Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive esophagitis. Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 155–164.
- 13) Mossner J, Holscher AH, Herz B, 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 al.* Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* Avr. 2000;12(4):425-32.
- 16) 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.
- 17) Rapport 305E/92. Pantoprazole and B8401-026. Effects on selected hepatic drug-metabolizing enzyme activities following oral administration to female rats for 4 weeks. Données internes, Nycomed GmbH.
- 18) Sachs G. Gastric H, K-A TPase as therapeutic target. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:269-284.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 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⁺, K⁺-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers. *Z Gastroenterol* 1990;28:443-447.
- 22) Simon B, Müller P, Marinis F, 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) 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.
- 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, and 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) Monographie de Pantoloc[®] (pantoprazole sodique) en comprimés. Takeda Canada Inc. Date de révision : 5 septembre 2014, numéro de contrôle : 176636. ® Marque déposée de Takeda GmbH. Utilisée sous licence.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX
PATIENTS**

P^rPANTOPRAZOLE

**Comprimés à libération retardée de pantoprazole sodique,
USP**

**Pantoprazole à 20 mg et 40 mg (sous forme de pantoprazole
sodique)**

La présente notice est la partie III d'une monographie en trois parties du produit publiée lorsque le médicament PANTOPRAZOLE a été approuvé pour sa mise en marché au Canada. Cette notice, destinée expressément aux patients, constitue un résumé du médicament et ne fournit pas de renseignements complets sur PANTOPRAZOLE. Pour toute question relative au médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Indications

PANTOPRAZOLE sert à traiter les problèmes d'estomac liés à l'acidité, tels que : ulcères d'estomac (ou ulcères gastriques), ulcères duodénaux, œsophagite de reflux (forme grave de régurgitation acide), les symptômes du reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac et régurgitations acides); et en prévention des lésions gastro-intestinales (p. ex., érosions et ulcères de l'estomac et du duodénum) et des symptômes causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS, médicaments souvent utilisés pour traiter l'arthrite et certains problèmes musculaires), lorsqu'il faut prolonger un traitement aux AINS chez un patient considéré comme à risque de présenter des lésions gastro-intestinales.

Action du médicament

PANTOPRAZOLE réduit la quantité d'acidité produite par l'estomac.

Contre-indications

Ne prenez pas PANTOPRAZOLE si vous croyez être allergique à l'un de ses ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux importants).

Ingrédient médicinal

Pantoprazole sodique

Ingrédients non médicinaux

PANTOPRAZOLE en comprimés à 20 mg et 40 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, eau purifiée, carbonate de sodium anhydre, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle et oxyde de fer jaune.

Formes pharmaceutiques offertes

Comprimés gastro-résistants de pantoprazole à 20 mg et 40 mg.

PANTOPRAZOLE satisfait aux critères du test n° 2 de dissolution USP.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

AVANT de prendre PANTOPRAZOLE, vous devez parler à votre médecin ou à votre pharmacien :

- de tous les problèmes de santé que vous avez actuellement ou que vous aviez précédemment, y compris des problèmes de foie;
- de tous les médicaments que vous prenez, sans oublier ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- si vous prenez du sulfate d'atazanavir (Reyataz), informez-en votre médecin, car il peut interagir avec PANTOPRAZOLE.
- si vous êtes allergique au pantoprazole ou aux ingrédients non médicinaux présents dans PANTOPRAZOLE;
- si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. L'excrétion dans le lait maternel a été observée chez l'humain, parlez-en avec votre médecin.
- si vous présentez une perte de poids inexplicée, des vomissements récurrents ou sanglants, des selles foncées, de la fatigue (anémie) ou de la difficulté à avaler;
- si vous présentez une diarrhée grave ou persistante, parce que les produits qui réduisent l'acidité gastrique ont été associés à une légère augmentation des taux de diarrhée infectieuse;
- si vous présentez des symptômes cardiovasculaires (cœur) ou neurologiques (cerveau), notamment des palpitations (battements cardiaques rapides), des étourdissements, des crises épileptiques et une tétanie (affection musculaire avec contractions, spasmes, crampes et convulsions), car ils peuvent constituer des signes d'hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans l'organisme).

Dans de rares circonstances, les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés pendant de longues périodes, sous la supervision d'un médecin. Vous devez prendre PANTOPRAZOLE exactement tel que prescrit, à la plus petite dose possible pour votre traitement et pendant le plus court laps de temps nécessaire.

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. Si vous prenez PANTOPRAZOLE, parlez à votre médecin des risques de fractures possibles.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

L'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption normale de la vitamine B12 provenant de l'alimentation et entraîner une carence en vitamine B12. Parlez-en avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de la warfarine. La warfarine peut interagir avec PANTOPRAZOLE.
PANTOPRAZOLE peut interagir avec le sulfate d'atazanavir (Reyataz) et le méthotrexate.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte

Votre médecin vous a expliqué pourquoi vous deviez prendre PANTOPRAZOLE et vous a dit quelle dose prendre. Suivez ses instructions à la lettre : elles peuvent différer des informations présentées dans le présent feuillet.
Les comprimés PANTOPRAZOLE doivent être pris le matin, avec ou sans nourriture. Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni écrasés ni croqués.

Surdosage

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (médecin), le service d'urgence de l'hôpital ou votre centre antipoison local, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose omise

Si vous oubliez une dose de PANTOPRAZOLE, prenez un comprimé dès que vous y pensez, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la prochaine dose. Dans ce cas, ne prenez pas la dose omise. Ne doublez jamais la dose pour compenser la dose omise. Revenez simplement à l'horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MANIÈRE D'Y RÉAGIR

Comme tout médicament, PANTOPRAZOLE peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Lorsque des effets secondaires ont été signalés, ils étaient généralement légers et ils n'ont pas duré longtemps. Les maux de tête, la diarrhée et la nausée sont les effets secondaires les plus fréquents; l'éruption cutanée, les démangeaisons et les étourdissements peuvent survenir, mais moins fréquemment. Consultez votre médecin si ces effets deviennent gênants. Si vous présentez des symptômes inhabituels ou inattendus pendant le traitement par PANTOPRAZOLE, consultez votre médecin.

Après l'arrêt du médicament, vos symptômes peuvent s'aggraver et votre estomac peut augmenter sa production d'acide.

Traitement en association avec des antibiotiques : Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (aqueuse ou sanglante), la fièvre, une douleur ou sensibilité abdominale, il se peut que vous ayez une colite à *Clostridium difficile*

(inflammation des intestins). Si cela se produit, arrêtez de prendre ces médicaments et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Symptôme / effet indésirable		Arrêtez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
Rare	Troubles visuels*	✓
Cas isolés	Atteinte du foie, notamment jaunisse (peau et yeux jaunes)	✓
Cas isolés	Réactions cutanées graves telles que : syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermite exfoliative, épidermolyse bulleuse toxique, photosensibilité.	✓
Cas isolés	Syndrome de fonte musculaire	✓

* La plupart des cas rapportés n'étaient pas graves.

La présente liste des effets secondaires est incomplète. Si vous éprouvez des effets indésirables inattendus pendant que vous prenez PANTOPRAZOLE, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Gardez vos comprimés en lieu sûr et hors de la portée des enfants. Conservez à température ambiante entre 15 °C et 30 °C (entre 59 °F et 86 °F), à l'abri de l'humidité excessive.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler ces effets :

- En ligne à [MedEffect](#);
- Par téléphone au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur 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

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de [MedEffect](#)

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge 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

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

Vous pouvez vous procurer la présente notice et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec Sivem Produits Pharmaceutiques, au numéro : 1-855-788-3153

Vous pouvez aussi trouver la présente notice à l'adresse suivante : <http://www.sivem.ca>

La présente notice a été préparée par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC, 4705 rue Dobrin, Saint-Laurent, Québec, H4R 2P7.

Dernière révision : 5 juin 2015