

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr PANTOPRAZOLE POUR INJECTION**

Pantoprazole sodique sesquihydraté pour injection  
40 mg de pantoprazole par fiole

Usage intraveineux seulement  
Poudre stérile lyophilisée

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

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 30 novembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 211084

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE .....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE .....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	18
DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION .....	18
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>33</b>

## **Pr PANTOPRAZOLE POUR INJECTION**

40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté) par fiole

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique/teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	Poudre pour injection lyophilisée / 40 mg	Édétate disodique dihydraté

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION (pantoprazole sodique pour injection) est indiqué pour le traitement à court terme (jusqu'à 7 jours) des affections nécessitant une réduction rapide de la sécrétion d'acide gastrique, par exemple :

- l'œsophagite par reflux, chez les patients hospitalisés qui ne peuvent prendre de médicaments par voie orale ;
- hypersécrétion pathologique associée au syndrome de Zollinger-Ellison, chez les patients hospitalisés qui ne peuvent prendre de médicaments par voie orale.

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne employée chez les personnes âgées ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

#### **Enfants**

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

#### **CONTRE-INDICATIONS**

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION (pantoprazole sodique pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole sodique, aux benzimidazoles substitués, ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation. Pour connaître la liste complète, consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

L'administration concomitante de rilpivirine est contre-indiquée.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Étant donné que le pantoprazole sodique peut soulager les symptômes de tumeur maligne et en retarder le diagnostic, la possibilité que pareille affection soit en cause doit être exclue avant l'administration de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION (pantoprazole sodique pour injection) lorsque des signes alarmants (p. ex. perte de poids non intentionnelle importante, vomissements répétés, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) se manifestent ou que le médecin soupçonne la présence d'un ulcère gastrique.

Des examens complémentaires doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré l'administration d'un traitement approprié.

Comme dans le cas de tout autre produit pour usage intraveineux contenant de l'édétate disodique (sel sodique de l'EDTA) — un puissant chélateur des ions métalliques, comme le zinc entre autres —, on doit considérer l'administration d'un supplément de zinc lors de l'administration de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION chez les patients qui sont sujets à la carence en zinc. Il faut en outre faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance un autre produit par voie intraveineuse contenant de l'EDTA.

### **Diarrhée associée à *Clostridium difficile***

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

Une augmentation du risque d'infection causée par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ayant été observée en association avec l'utilisation d'IPP dans plusieurs études observationnelles, la possibilité d'une ICD ou d'une DACD doit être envisagée dans le diagnostic différentiel d'une diarrhée qui ne s'améliore pas. Les autres facteurs de risque d'une ICD et d'une DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de comorbidités.

Il faut prescrire l'IPP à la plus faible dose possible et pour la plus courte période requise pour l'affection traitée, puis réévaluer l'état du patient, afin de déterminer si la poursuite du traitement par un IPP demeure bénéfique.

### **Emploi concomitant avec le méthotrexate**

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

### **Fractures**

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

### **Pouvoir carcinogène ou mutagène**

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

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

L'administration ponctuelle ou prolongée de pantoprazole sodique n'a entraîné aucune modification pathologique importante des cellules pariétales de l'estomac chez un nombre limité de patients ayant reçu le traitement pendant 6 ans dans certains cas.

### **Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux**

Il a été signalé que les IPP interagissent avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

#### ***Rilpivirine***

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### ***Atazanavir et nelfinavir***

L'administration concomitante avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir les monographies de REYATAZ<sup>®</sup> ET VIRACEPT<sup>®</sup>).

### ***Saquinavir***

Si le pantoprazole sodique est administré en concomitance avec du saquinavir/ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des effets toxiques possibles associés au saquinavir est recommandée, y compris : symptômes gastro-intestinaux, augmentation des triglycérides, thrombose veineuse profonde et allongement de l'intervalle QT. Du point de vue de l'innocuité, on devrait envisager une réduction de la dose de saquinavir en fonction de chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE<sup>®</sup>).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Hypomagnésémie**

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

Chez les patients susceptibles de subir un traitement prolongé ou qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons en concomitance avec des médicaments comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent entraîner une hypomagnésémie (comme les diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début de l'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons, puis régulièrement par la suite. L'utilisation chronique d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie. En outre, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été signalés dans les publications en tant que troubles électrolytiques concomitants.

### **Carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>)**

L'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption de vitamine B<sub>12</sub>, vitamine liée à des protéines, et contribuer ainsi à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

### **Interférence avec les tests de laboratoire**

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par PANTOPRAZOLE POUR INJECTION doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

En règle générale, la dose quotidienne de pantoprazole chez les patients présentant une hépatopathie grave ne devrait pas dépasser 20 mg. En cas de syndrome de Zollinger-Ellison chez

un patient atteint d'hépatopathie grave, la dose de pantoprazole doit être ajustée en fonction du débit d'acide gastrique mesuré, puis maintenue au minimum efficace. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers.

### **Fonction rénale**

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

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Le pantoprazole n'a pas encore fait l'objet d'études adéquates ou bien contrôlées chez les femmes enceintes. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. Le pantoprazole pour injection ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir REPRODUCTION et TÉRATOLOGIE).

**Femmes qui allaitent :** Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Le pantoprazole sodique ne doit donc pas être administré aux femmes qui allaitent, sauf si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

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

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne employée chez les personnes âgées ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé (voir PHARMACOLOGIE). Il faut soupeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré prudemment en respectant les directives établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Les malades dont l'état est critique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, afin que tout effet indésirable inattendu puisse être décelé.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le pantoprazole sodique est un médicament bien toléré. En effet, la plupart des effets indésirables qui ont été observés étaient légers, de courte durée, et ne présentaient pas de rapport systématique avec le traitement.

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

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

Les effets indésirables suivants, pour lesquels il n'a pas été possible d'exclure de relation avec le médicament, ont été signalés à une fréquence > 1 % lors de la phase d'administration de pantoprazole sodique i.v. (40 mg par jour pendant 5 à 7 jours, suivis d'un traitement oral pendant 7 semaines au maximum) dans quatre études cliniques contrôlées menées chez un total de 407 patients atteints d'œsophagite par reflux.

**Tableau I — Effets indésirables signalés à une fréquence > 1 % dans quatre études cliniques contrôlées (n = 407), pour lesquels il n'a pas été possible d'exclure de relation avec l'administration de 40 mg de pantoprazole sodique i.v. par jour pendant 5 à 7 jours.**

<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Fréquence (%)
Troubles généraux tels que douleur abdominale, crampes, ballonnement et inconfort	1,97
Constipation	1,22
Diarrhée	1,97
Selles molles, sans consistance	1,72
Nausées, maux de cœur	1,72
Vomissements, haut-le-cœur	1,97
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Céphalées	3,2
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>	
Réaction au point d'injection (inflammation, contusion)	1,22
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Réactions cutanées allergiques comprenant prurit et exanthème	1,22

Les effets indésirables suivants, pour lesquels il n'a pas été possible d'exclure de relation avec l'administration du médicament (à raison de 160 à 240 mg en doses fractionnées) sont celles qui ont été signalées le plus souvent lors de deux études sur l'utilisation du pantoprazole sodique i.v. chez des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison : douleur abdominale, augmentation de la toux, constipation, diarrhée, céphalée, réaction au point d'injection, tachycardie, dysgueusie et secousses musculaires.

Au cours d'une étude (n = 61) sur la tolérabilité du pantoprazole sodique i.v. avec ou sans EDTA (40 mg), les effets indésirables suivants sont ceux qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 1$  % et < 10 %) au cours du traitement dans le groupe ayant reçu la préparation avec EDTA : douleur abdominale, douleur thoracique, œdème du visage, céphalée, douleur, vasodilatation, nausées, vomissements, œdème périphérique, étourdissements, prurit, éruptions cutanées, hausse des triglycérides, élévation du glucose, diminution de l'hématocrite, baisse des neutrophiles et diminution de la clairance de la créatinine. Seul le groupe ayant reçu la préparation exempte d'EDTA a présenté une augmentation ou une diminution du potassium, et une augmentation des taux d'ALAT (SGPT). De la constipation a été signalée chez  $\geq 10$  % des sujets. Ce n'est que dans



le groupe ayant reçu la préparation exempte d'EDTA qu'une augmentation des triglycérides a été signalée à une fréquence  $\geq 10\%$ . Tous les effets secondaires étaient légers ou modérés et aucune différence significative n'a été observée à leur égard entre les groupes de traitement. La préparation contenant de l'EDTA a été bien tolérée et son profil de tolérabilité est semblable à celui de la préparation exempte de cet agent.

Une hyperéosinophilie a été observée chez 8 sujets (3 dans le groupe non-EDTA et 5 dans le groupe EDTA), mais tous présentaient déjà un taux sérique élevé d'éosinophiles avant l'administration de la première dose. Au cours même de l'étude, le taux d'éosinophiles a diminué chez trois de ces sujets (tous du groupe EDTA), est resté à peu près stable chez deux autres (1 sujet dans chacun des groupes), et a légèrement augmenté chez les trois derniers (1 dans le groupe EDTA et 2 dans le groupe non-EDTA).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans le cadre du programme de pharmacovigilance et la possibilité d'un rapport de causalité avec le pantoprazole sodique par voie intraveineuse n'a pu être écartée. Ces effets ayant été signalés spontanément, il est impossible d'en fournir l'incidence exacte; la plupart de ces effets étaient cependant très rares :

Néphrite interstitielle, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), photosensibilité, hyponatrémie, hypomagnésémie, lésion hépatocellulaire; ictère, insuffisance hépatocellulaire, hallucination, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants). Hypokinésie, neuropathie optique ischémique antérieure, pancréatite, augmentation de la salivation, troubles de la parole, élévation de la créatine phosphokinase, rhabdomyolyse, acouphène, ostéoporose et fractures ostéoporotiques.

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

Courants : thrombophlébite au point d'injection.

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

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

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

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le pantoprazole subit un métabolisme hépatique important, au cours duquel il est d'abord soumis à une oxydation par le cytochrome P<sub>450</sub>. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2C19) et d'autres voies métaboliques qui comprennent l'oxydation par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4). Elle est suivie d'une sulfoconjugaison (réaction de phase II non saturable, indépendante du cytochrome P<sub>450</sub>). On n'a pas observé d'induction du cytochrome P<sub>450</sub> par le pantoprazole au cours de l'administration prolongée de pantoprazole marqué à l'antipyrine. En raison de l'inhibition profonde et prolongée de la sécrétion d'acide gastrique qu'entraîne le pantoprazole sodique, ce dernier pourrait nuire à l'absorption des médicaments dont la biodisponibilité dépend grandement du pH gastrique (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

### **Interactions médicament-médicament**

Le pantoprazole sodique ne présente aucune interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac, le naproxen, le piroxicam, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, l'antipyrine, le diazépam, la phénytoïne, la nifédipine, la théophylline, la digoxine, les contraceptifs oraux (lévonorgestrel et éthinyloestradiol) et la cyclosporine. L'utilisation concomitante d'antiacides ne modifie pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

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

Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction pendant l'administration concomitante de warfarine au cours d'études de pharmacocinétique cliniques, quelques cas isolés de variations du rapport normalisé international (INR) ont été signalés durant le traitement concomitant depuis la mise sur le marché du produit. Par conséquent, on recommande de surveiller le temps de Quick et/ou l'INR après le début ou la fin du traitement par le pantoprazole, de même qu'en cas d'utilisation intermittente chez tout patient recevant des anticoagulants coumariniques.

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

### ***Rilpivirine***

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***Atazanavir***

L'administration concomitante de pantoprazole sodique et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution considérable de la  $C_{max}$  plasmatique et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires sains ayant reçu de l'atazanavir ou de l'atazanavir/du ritonavir (voir la monographie de REYATAZ<sup>®</sup>).

### ***Nelfinavir***

L'administration concomitante de pantoprazole sodique et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a nettement diminué l'ASC et la  $C_{max}$  du nelfinavir (de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (de 92 % et de 89%, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT<sup>®</sup>).

### ***Saquinavir***

L'administration concomitante de saquinavir impose la prudence et nécessite une surveillance, en plus de la réduction possible de la dose de saquinavir, en raison de l'exposition accrue au saquinavir d'où le risque d'effets toxiques associés au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE<sup>®</sup>).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec du saquinavir/ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.

## **Interactions médicament-aliments**

La consommation d'aliments ne modifie pas la pharmacocinétique (ASC et  $C_{max}$ ) du pantoprazole sodique. Voir PHARMACOLOGIE HUMAINE.

## **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

La plupart des inhibiteurs de la pompe à protons, pantoprazole compris, ont donné lieu à des cas de faux positifs lors de dépistages urinaires du tétrahydrocannabinol (THC). Une réaction croisée entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le réactif utilisé dans le test OnTrak TesTcard<sup>MC</sup> 9 a été observée, mais cette réaction ne se limite peut-être pas à ce seul test. Une autre méthode doit donc être employée pour confirmer si le résultat est réellement positif ou non.

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par PANTOPRAZOLE POUR INJECTION doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Propriétés pharmacodynamiques**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Dès que possible, la préparation de pantoprazole sodique i.v. doit céder la place aux comprimés entérosolubles, la même dose, en mg, devant alors être administrée. Des doses quotidiennes de pantoprazole s'élevant jusqu'à 272 mg i.v. ont été administrées et ont été bien tolérées. Dans les études cliniques, le pantoprazole sodique pour injection a été administré jusqu'à 7 jours durant. Comme l'ont montré les études cliniques, l'administration de pantoprazole pour injection n'entraîne pas de tolérance.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **ŒSOPHAGITE PAR REFLUX**

La dose de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION (pantoprazole sodique pour injection) recommandée chez les patients atteints d'œsophagite par reflux est de 40 mg par jour, administrés par injection intraveineuse lente sur une période de 2 à 5 minutes, ou en perfusion intraveineuse sur une période de 15 minutes.

#### **HYPERSÉCRÉTION PATHOLOGIQUE ASSOCIÉE AU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON**

La dose recommandée chez les patients présentant un état d'hypersécrétion pathologique associé au syndrome de Zollinger-Ellison est de 80 mg toutes les 12 heures, administrés par perfusion intraveineuse sur une période de 15 minutes. On a également eu recours à l'administration de doses de 120 mg *bid* ou de 80 mg *tid* pour ramener le débit de la sécrétion d'acide gastrique sous les 10 mEq/h.

Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

### **Administration**

La préparation de la perfusion intraveineuse peut être effectuée dans des sacs pour perfusion en copolymère d'éthylène et de propylène (PAB).

*Préparation d'une injection intraveineuse de 40 mg :* Injecter 10 mL de chlorure de sodium physiologique dans la fiole contenant la poudre sèche. La solution de pantoprazole obtenue ainsi a une teneur de 4 mg/mL et peut être administrée par injection lente sur une période de 2 à 5 minutes.

Une fois reconstituée, la solution pour injection intraveineuse (prête à l'emploi) doit être utilisée dans les 24 heures suivant la perforation initiale de la fiole.

Milieu de reconstitution	Administrer dans les
Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP	24 heures suivant la reconstitution

*Préparation d'une perfusion intraveineuse de 40 mg* : Préparer d'abord une solution intraveineuse de 40 mg comme ci-dessus. Diluer ensuite la solution prête à l'emploi ainsi obtenue dans 90 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou dans 90 mL de dextrose injectable à 5 %. La solution de pantoprazole rediluée ainsi obtenue a une teneur de 0,4 mg/mL et peut être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 15 minutes.

*Préparation d'une perfusion intraveineuse de 80 mg* : Deux fioles de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION sont nécessaires. Reconstituer chacune des fioles avec 10 mL de chlorure de sodium physiologique. Rediluer ensuite le contenu conjoint des deux fioles avec 80 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou avec 80 mL de dextrose injectable à 5 %, USP. La solution de pantoprazole rediluée ainsi obtenue a une teneur de 0,8 mg/mL et peut être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 15 minutes.

La préparation des solutions rediluées doit être effectuée dans les 3 heures qui suivent la perforation initiale des fioles de solution reconstituées.

Les solutions rediluées avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP pour perfusion intraveineuse doivent être administrées dans les 21 heures qui suivent leur préparation.

Les solutions rediluées avec du dextrose injectable à 5 %, USP pour perfusion intraveineuse doivent être administrées dans les 12 heures qui suivent leur préparation.

<b>Solvant</b>	<b>Rediluer dans les</b>	<b>Administrer dans les</b>
Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP	3 heures suivant la perforation de la fiole	21 heures suivant la préparation
Dextrose injectable à 5 %, USP	3 heures suivant la perforation de la fiole	12 heures suivant la préparation

Comme dans le cas de tous les produits pour usage parentéral, on doit s'assurer que les solutions reconstituées ou rediluées sont limpides, qu'elles n'ont pas changé de couleur, ne contiennent pas de précipité et ne fuient pas. Jeter toute portion inutilisée.

## **Reconstitution**

### **Produits pour usage parentéral**

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION ne doit pas être administré en même temps que d'autres solutions intraveineuses dans la même tubulure. On recommande d'ailleurs d'employer une tubulure spécialement réservée pour son administration, ou encore une tubulure préalablement purgée avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou avec du dextrose injectable à 5 %, USP, tubulure que l'on purgera de nouveau après l'administration du produit.

### **Injection intraveineuse (40 mg)**

Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP

<b>Volume de la fiole (mL)</b>	<b>Volume de solvant (mL) à ajouter à la fiole</b>	<b>Volume (mL) approximatif de solution obtenu</b>	<b>Teneur nominale (mg/mL)</b>
12	10	10	4

Pour l'injection intraveineuse, la solution prête à l'emploi se prépare en injectant 10 mL de chlorure de sodium physiologique dans la fiole de poudre sèche. La solution de pantoprazole qui en résulte possède une teneur de 4 mg/mL.

### **Perfusion intraveineuse (40 mg)**

Préparer une première solution comme ci-dessus, puis :

1) Rediluer dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP

<b>Volume de solution prête à l'emploi (mL)</b>	<b>Volume de solvant (mL) à ajouter</b>	<b>Volume (mL) approximatif de solution obtenu</b>	<b>Teneur nominale (mg/mL)</b>
10	90	100	0,4

2) Rediluer dans du dextrose injectable à 5 %, USP

<b>Volume de solution prête à l'emploi (mL)</b>	<b>Volume de solvant (mL) à ajouter</b>	<b>Volume (mL) approximatif de solution obtenu</b>	<b>Teneur nominale (mg/mL)</b>
10	90	100	0,4

Perfusion intraveineuse (40 mg) : Préparer d'abord une solution prête à l'emploi en injectant 10 mL de chlorure de sodium physiologique dans la fiole de poudre sèche. Rediluer ensuite cette solution avec 90 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou avec 90 mL de dextrose injectable à 5 %, USP.

### **Perfusion intraveineuse (80 mg)**

Deux fioles de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION sont nécessaires. Reconstituer chacune des fioles avec 10 mL de chlorure de sodium physiologique.

1) Rediluer dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP

<b>Volume de solution prête à l'emploi (mL)</b>	<b>Volume de solvant (mL) à ajouter</b>	<b>Volume (mL) approximatif de solution obtenu</b>	<b>Teneur nominale (mg/mL)</b>
20 (2 fioles reconstituées)	80	100	0,8

2) Rediluer dans du dextrose injectable à 5 %, USP

<b>Volume de solution prête à l'emploi (mL)</b>	<b>Volume de solvant (mL) à ajouter</b>	<b>Volume (mL) approximatif de solution obtenu</b>	<b>Teneur nominale (mg/mL)</b>
20 (2 fioles reconstituées)	80	100	0,8

Perfusion intraveineuse (80 mg) : Les deux solutions prêtes à l'emploi doivent être rediluées ensemble avec 80 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou avec 80 mL de dextrose injectable à 5 %, USP.

## **SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Quelques cas de surdosage ont été signalés avec le pantoprazole, mais aucun profil de symptômes constant n'a été observé à la suite de l'ingestion de doses élevées. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 272 mg de pantoprazole i.v. et des doses uniques allant jusqu'à 240 mg par voie i.v. administrées durant un intervalle de 2 minutes ont été bien tolérées.

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

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

### **Mode d'action**

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase), l'enzyme gastrique à l'origine de la sécrétion d'acide par les cellules pariétales de l'estomac.

Benzimidazole substitué, le pantoprazole est un agent qui, après absorption, s'accumule dans les cellules pariétales de l'estomac, milieu acide où il est alors converti en sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe sélectivement à la région de translocation des protons de l'enzyme à l' $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Le pantoprazole exerce son effet en milieu acide ( $pH < 3$ ) et est pratiquement inactif lorsque le  $pH$  est plus élevé. Ses effets pharmacologiques et thérapeutiques proviennent de son action sur 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).

La gastrinémie à jeun a augmenté pendant le traitement par le pantoprazole mais, dans la plupart des cas, la hausse n'était que modérée. Une évaluation poussée des résultats d'analyses de laboratoire cliniques n'a révélé aucun changement important durant le traitement par pantoprazole sodique (sauf en ce qui concerne la gastrine qui a augmenté 1,5 fois après 4 à 8 semaines).

### **Pharmacodynamie**

Des études cliniques portant sur l'administration intraveineuse (i.v.) et l'administration orale ont révélé que le pantoprazole sodique inhibait la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. L'administration quotidienne de 40 mg par voie orale a produit une inhibition de 51 % le 1<sup>er</sup> jour et de 85 % le 7<sup>e</sup> jour. Les 1<sup>er</sup> et 7<sup>e</sup> jours, l'acidité basale de 24 heures a été réduite de 37 % et 98 %, respectivement.



### **Propriétés pharmacodynamiques :**

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à une diminution de la sécrétion d'acide. De plus, le taux de CgA augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines.

Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Cette interruption permet au taux de CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les tests de laboratoire**).

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le pantoprazole est absorbé rapidement après administration d'un comprimé entérosoluble à 40 mg. Mesurée par rapport à la voie i.v., la biodisponibilité orale du pantoprazole atteint 77 % et demeure constante avec l'administration de doses multiples. La  $C_{max}$  obtenue après administration d'une dose de 40 mg par voie orale s'élève à environ 2,5 µg/mL et le  $t_{max}$  se situe entre 2 et 3 heures. L'ASC, quant à elle, avoisine les 5 µg•h/mL. Ni l'ASC (biodisponibilité), ni la  $C_{max}$  ne sont affectées par la prise concomitante d'aliments.

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

**Métabolisme :** Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Le pantoprazole sodique est métabolisé principalement par le CYP2C19, et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Des études menées chez l'être humain indiquent que le pantoprazole n'entraîne ni inhibition, ni activation du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP450) hépatique.

**Excrétion :** Le pantoprazole sodique est éliminé principalement par voie rénale. En effet, environ 82 % des métabolites transitent par cette voie, le reste étant éliminé dans les fèces. Urinaire ou sérique, le principal métabolite du pantoprazole est un dérivé sulfoconjugué du desméthylpantoprazole. D'environ 1,5 heure, sa demi-vie n'est pas tellement supérieure à celle du pantoprazole intact (environ 1 heure).

La pharmacocinétique du pantoprazole est linéaire dans l'intervalle 10 – 80 mg, c'est-à-dire que l'ASC et la  $C_{max}$  augmentent de manière proportionnelle à la dose après administration du produit par voie orale ou i.v. On considère que la demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont indépendants de la dose. L'ASC observée après l'administration de doses multiples par voie orale ou i.v. est semblable à celle que produit l'administration d'une dose unique.

### **Populations et états particuliers**

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

**Personnes âgées :** Après administration intraveineuse répétée de pantoprazole sodique chez la personne âgée en bonne santé, la clairance sérique totale de cet agent est semblable à celle que l'on observe chez les sujets plus jeunes en bonne santé. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne employée chez les personnes âgées ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé.

**Insuffisance hépatique :** La demi-vie observée après administration d'une dose de 40 mg de pantoprazole à des patients atteints d'une cirrhose du foie est passée à 7 – 9 h et, par rapport aux valeurs observées chez les sujets en bonne santé, l'ASC a augmenté par un facteur de 5 à 7 et la  $C_{max}$ , par un facteur de 1,5. De semblables hausses comparatives ont également été observées après administration d'une dose de 20 mg, l'ASC augmentant par un facteur de 5,5 chez les cirrhotiques et la  $C_{max}$ , par un facteur de 1,3. Si l'on tient compte du fait que la pharmacocinétique du pantoprazole est linéaire, l'ASC chez les cirrhotiques recevant 20 mg est 2,75 fois plus élevée que l'ASC observée chez les volontaires sains recevant 40 mg. Par conséquent, la dose quotidienne maximale chez les personnes présentant une hépatopathie grave ne devrait généralement pas dépasser 20 mg. En cas de syndrome de Zollinger-Ellison chez un patient atteint d'hépatopathie grave, la dose de pantoprazole doit être ajustée en fonction du débit d'acide gastrique mesuré, puis maintenue au minimum efficace.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du pantoprazole sodique est semblable chez les sujets atteints d'insuffisance rénale avancée et chez les sujets en bonne santé. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux ou chez les patients sous hémodialyse.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les fioles de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION sous forme de poudre lyophilisée à l'abri de la lumière, entre 15°C et 25 °C. Pour connaître les directives complètes concernant la reconstitution, voir ADMINISTRATION.

## DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION

Aucune.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION (pantoprazole sodique) est offert en fioles de 15 mL contenant 40 mg de pantoprazole (équivalent à 45,5 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté EP) sous forme de poudre lyophilisée. Boîtes de 10 fioles.

Ingrédients non médicinaux : édétate disodique dihydraté.

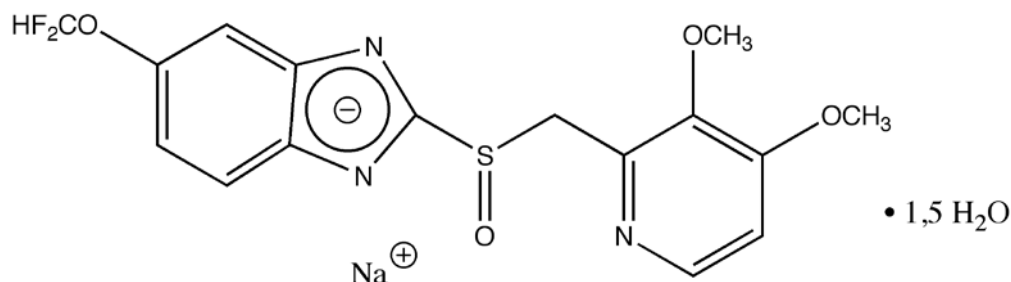
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Pantoprazole sodique sesquihydraté
Dénomination systématique :	Sel sodique du 5-(difluorométhoxy)-2-[[[(3,4-diméthoxy-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]-1 <i>H</i> -benzimidazole sesquihydraté
Formule et masse moléculaires :	$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1,5 H_2O$ 432,36 g/mol $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ 383,36 g/mol (pantoprazole libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Poudre blanche à blanc cassé.
Solubilité :	Soluble dans le méthanol et l'eau, le pantoprazole sodique sesquihydraté est pratiquement insoluble dans le dichlorométhane.
pka :	4,0
pka <sub>1</sub> :	3,92
pka <sub>2</sub> :	8,19
Coefficient de partage octanol/eau à température ambiante :	1,3
pH :	10,0 – 10,3 (solution à 1 % dans de l'eau bouillie refroidie)

## ESSAIS CLINIQUES

### *Études menées chez des patients souffrant de RGO*

L'efficacité et l'innocuité d'un schéma thérapeutique mixte comprenant l'administration de pantoprazole sodique par voies intraveineuse d'abord et orale ensuite ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte avec témoins historiques chez des patients présentant un diagnostic endoscopique de reflux gastro-œsophagien modéré ou grave (RGO de stades II et III respectivement selon la classification de Savary-Miller). Les patients ont reçu 40 mg de pantoprazole sodique une fois par jour, administré d'abord sous forme d'injection intraveineuse pendant 5 à 7 jours consécutifs, puis sous forme de comprimés par la suite, jusqu'à 8 semaines durant. Les critères d'efficacité étaient la guérison complète des lésions, évaluée par endoscopie après 4 et 8 semaines de traitement, et le soulagement des symptômes, évalué après 2 et 4 semaines de traitement. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau II. Chez les patients souffrant de RGO, l'administration de pantoprazole sodique par voies intraveineuse et orale a produit une disparition rapide des symptômes et un taux élevé de guérison des lésions.

Dans le cas des patients incapables de prendre des médicaments par voie orale, ce schéma thérapeutique constitue une façon sûre et fiable de supprimer l'acide gastrique et permet de passer de la voie orale à la voie intraveineuse sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie.

**Tableau II — Efficacité du schéma thérapeutique mixte i.v.-p.o. dans le traitement du RGO modéré (stade II) ou grave (stade III).**

Critère d'efficacité	Après 2 semaines	Après 4 semaines	Après 8 semaines
Guérison des lésions œsophagiennes, analyse selon le protocole (n = 98)	Non évaluée	87 %	95 %
Guérison des lésions œsophagiennes, analyse ITT (n = 110)	Non évaluée	77 %	85 %
Soulagement du pyrosis, analyse selon le protocole (n = 95)	97 %	99 %	Non évaluée
Soulagement de la régurgitation d'acide, analyse selon le protocole (n = 93)	98 %	98 %	Non évaluée
Soulagement de la douleur à la déglutition, analyse selon le protocole (n = 37)	100 %	100 %	Non évaluée

### *Études menées chez des patients souffrant du syndrome de Zollinger-Ellison*

Deux études ont mesuré les effets pharmacodynamiques du pantoprazole sodique pour injection dans le cadre d'un traitement de 6 jours chez des patients souffrant du syndrome de Zollinger-Ellison (avec ou sans néoplasies endocriniennes multiples de type I). Dans l'une de ces études, l'administration d'un traitement initial de pantoprazole sodique pour injection a ramené le débit de la sécrétion d'acide à la valeur cible ( $\leq 10$  mEq/h ou  $\leq 5$  mEq/h chez les sujets qui avaient subi une chirurgie) en moins d'une heure chez les 21 patients qui y participaient, réduisant non seulement le volume des sécrétions gastriques, mais également leur concentration en ions  $H^+$ .

Dans l'autre étude, on a substitué du pantoprazole sodique pour injection à l'IPP oral des 14 patients qui y participaient, tous atteints du syndrome de Zollinger-Ellison. Le pantoprazole sodique pour injection a soit maintenu, soit amélioré la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique,

ce qui signifie que les patients peuvent passer d'un traitement par IPP oral à un traitement par pantoprazole i.v. sans que la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique en soit perturbée.

Dans l'une et l'autre études, l'administration de 160 mg (80 mg q12h) ou de 240 mg (120 mg q12h ou 80 mg q8h) par jour de pantoprazole sodique pour injection a permis de maintenir la sécrétion basale d'acide gastrique bien en deçà de la valeur cible ( $\leq 10$  mEq/h ou  $\leq 5$  mEq/h chez les sujets qui avaient subi une chirurgie) chez 34 des 35 patients. Aucun signe de tolérance n'a été observé une fois la sécrétion d'acide gastrique bien maîtrisée. La dose a été ajustée en fonction des besoins de chaque patient dans les deux études, mais dès le départ l'administration d'une dose de 80 mg aux 12 heures a permis de maîtriser la sécrétion d'acide gastrique chez plus de 80 % des sujets. Le pantoprazole sodique pour injection a été bien toléré dans chacune de ces études cliniques, quelle que fût la dose administrée.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Pharmacodynamie

*In vivo*, le pantoprazole a produit une inhibition marquée et durable de la sécrétion d'acide gastrique basale et stimulée, la dose efficace moyenne (DE<sub>50</sub>) se situant entre 0,2 et 2,4 mg/kg chez le rat et le chien. Le pantoprazole a fait l'objet non seulement d'études à doses uniques, mais également d'études à doses répétées administrées par voie orale (p. ex pH-métrie sur 24 heures chez le chien stimulé par la pentagastrine). Ainsi, bien que l'administration d'une dose de 1,2 mg/kg n'ait pas permis d'élever le pH appréciablement la première journée, après 5 jours de traitement, ce dernier se situait désormais entre 4 et 7, effet qui n'était plus décelable 18 heures après l'administration de la dernière dose. Le pantoprazole a présenté une activité antiulcéreuse dans plusieurs modèles d'ulcère chez le rat.

En plus de produire une inhibition prononcée de la sécrétion d'acide gastrique, le pantoprazole fait également augmenter les taux de gastrine sérique, qui passent d'environ 100 pg/mL chez les sujets témoins à plus de 1000 pg/mL, selon la dose administrée. L'hypergastrinémie persistante provoquée par l'administration de fortes doses de pantoprazole chez le rat a eu pour conséquences une hyperplasie de la muqueuse du fundus gastrique et une augmentation de la densité des cellules entérochromaffines (ECL), transformations qui se sont révélées réversibles durant la période de rétablissement, au cours de laquelle aucun médicament n'a été administré.

Le pantoprazole n'a eu aucun effet décelable sur les systèmes nerveux central et périphérique dans une série de tests pharmacologiques standard comprenant l'administration de doses élevées. Aucune variation systématique de la fréquence respiratoire, de l'ÉCG, de l'ÉEG, de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque n'a été observée chez des chiens conscients, de même que chez des chats anesthésiés ayant reçu une dose unique de pantoprazole allant jusqu'à 10 mg/kg par voie i.v. L'administration de doses plus élevées a entraîné une réduction modeste et transitoire de la tension artérielle ainsi que des variations variables de la fréquence cardiaque. On

n'a observé aucun effet sur la fonction rénale ou sur les fonctions autonomes, comme la sécrétion de bile, les sécrétions pancréatiques, la motilité gastro-intestinale et la température corporelle.

Le pantoprazole n'a eu aucune incidence constante sur les effets de l'éthanol, de la pentobarbitone ou de l'hexobarbitone; seule l'administration de doses supérieures à 300 mg/kg a entraîné une prolongation des effets du diazépam.

## **Pharmacocinétique**

### ***Absorption et distribution***

Le pantoprazole est absorbé rapidement chez le rat et le chien, les taux plasmatiques culminant 15 à 20 minutes après l'administration chez le rat et après environ 1 heure chez le chien. La biodisponibilité orale du pantoprazole est de 33 % chez le rat et de 49 % chez le chien. L'autoradiographie et diverses mesures quantitatives de la distribution tissulaire montrent que le pantoprazole atteint rapidement les divers compartiments extravasculaires une fois absorbé. Initialement, la radioactivité se distribue uniformément dans le sang et la plupart des organes après administration de pantoprazole marqué. Cependant, après 16 heures, elle se retrouve principalement dans la paroi stomacale. Passé 48 heures, toute la radioactivité administrée a été excrétée. Très peu de pantoprazole marqué traverse la barrière hémato-encéphalique. Le taux de liaison du pantoprazole aux protéines plasmatiques est de 95 % chez le rat et de 86 % chez le chien.

### ***Métabolisme et excrétion***

Le pantoprazole subit d'importantes biotransformations. En effet, oxydation et réduction de diverses parties de la molécule et réactions de phase II (sulfatation et glucuroconjugaison) agissent ensemble ou séparément pour produire toute une série de métabolites. Chez le rat et le chien, 29 % à 33 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites urinaires, les autres métabolites se retrouvant dans les fèces et la bile. Les excréta ne contiennent quant à eux à peu près aucune trace du composé parent.

Le passage du pantoprazole à travers le placenta ainsi que son apparition dans les glandes mammaires ont été étudiés à l'aide du produit radiomarqué. On a ainsi pu montrer que tout au plus 0,23 % de la dose administrée se retrouve dans le lait maternel et que, le jour même de l'administration par voie orale, la quantité de radioactivité ayant traversé le placenta s'élève à 0,1 % – 0,2 % de la dose administrée par gramme de tissu fœtal.

## ***PHARMACOLOGIE HUMAINE***

### **Pharmacodynamie**

Le pantoprazole est un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, ce qui a pu être vérifié par le recours à une technique d'aspiration de ladite sécrétion, ainsi que par la mesure continue du pH intragastrique. En outre, la technique d'aspiration a également permis de montrer que le pantoprazole produit une réduction dose-dépendante du volume d'acide gastrique sécrété.

**Tableau III — Inhibition du débit d'acide gastrique issu de la stimulation de la sécrétion par la pentagastrine (DSAP), mesurée pendant 4 à 7 heures après l'administration d'une dose orale unique de pantoprazole ou de placebo à des volontaires en bonne santé.**

Dose (mg)	Inhibition moyenne du DSAP (%)
6	13
10	24
20	27
40	42
60	54
80	80
100	82

L'administration orale de 40 mg a entraîné une inhibition efficace de la sécrétion d'acide gastrique. En ce qui a trait au pH diurne et au pH moyen sur une période de 24 heures, l'administration de 40 mg de pantoprazole a donné des résultats nettement supérieurs à l'administration d'un traitement standard par inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub> (p. ex ranitidine, 300 mg *hs*), mais tel n'a pas été le cas en ce qui a trait au pH nocturne.

**Tableau IV — Effets d'un traitement d'une semaine comprenant l'administration d'un placebo, de 40 mg de pantoprazole le matin ou de 300 mg de ranitidine le soir à des volontaires en bonne santé.**

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

\* p < 0,05 p/r à la ranitidine.

L'administration d'une dose quotidienne de 80 mg au lieu de 40 mg ne s'est pas traduite par une hausse significative du pH moyen sur 24 heures.

**Tableau V — Effets d'une dose orale de pantoprazole de 40 mg ou 80 mg sur le pH moyen au cours des 24 heures suivant l'administration du produit à des volontaires sains, le jour 7.**

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

n.s. : non significatif

Par conséquent, l'administration de 40 mg de pantoprazole une fois par jour devrait permettre de traiter efficacement la plupart des patients souffrant de troubles acido-peptiques.

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité absolue des comprimés de pantoprazole est de 77 %. Les concentrations sériques atteignent leur maximum environ 2,5 heures après l'administration du produit par voie orale. Dans le cas d'une dose de 40 mg, celles-ci atteignent en moyenne environ 2–3 µg/mL au bout de 2 à 3 heures. Les aliments ne modifient pas l'ASC (biodisponibilité) et la C<sub>max</sub> du pantoprazole, mais la prise concomitante d'un petit déjeuner très calorique retarde quelque peu l'atteinte des concentrations sériques maximales. Compte tenu toutefois de la durée d'action

prolongée du pantoprazole — qui dépasse largement la période pendant laquelle les concentrations sériques sont mesurables —, on considère que cette variation du  $t_{\max}$  n'est pas importante sur le plan clinique.

Environ 98 % du pantoprazole sanguin est lié aux protéines sériques.

Bien que sa demi-vie d'élimination d'environ 1 heure soit relativement courte, les effets antisécréteurs du pantoprazole augmentent avec l'administration répétée de doses univoitidiennes, ce qui montre que la durée d'action dépasse largement la demi-vie d'élimination sérique et qu'il n'y a pas de corrélation directe entre les concentrations sériques et les effets pharmacodynamiques du médicament.

Étant donné que l'effet du médicament sur le pH gastrique des 24 heures qui suivent l'administration est beaucoup plus important lorsque celle-ci a lieu le matin plutôt que le soir, on recommande que le traitement soit administré le matin. De plus, comme la prise *ante cibum* n'influence ni la  $C_{\max}$  ni l'ASC (paramètres témoignant du taux et de l'ampleur de l'absorption), aucune recommandation particulière eu égard à l'administration du pantoprazole et au petit déjeuner n'est nécessaire.

Le pantoprazole est métabolisé par le foie, principalement par le CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Ensuite, environ 82 % de la dose orale est éliminée par excrétion rénale, le reste se retrouvant dans les fèces. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des dérivés sulfoconjugués formés après déméthylation du cycle pyridinique, le groupement sulfoxyde étant soit conservé (M2, principal métabolite), soit oxydé en sulfone (M1) ou réduit en sulfure (M3). Ces métabolites se retrouvent également dans l'urine (M2 étant le plus abondant), qui contient aussi des glucuroconjugés.

## TOXICOLOGIE

### *Toxicité aiguë*

Les études sur la toxicité aiguë menées chez la souris indiquent que la dose létale moyenne ( $DL_{50}$ ) du pantoprazole est d'environ 390 mg/kg dans le cas de l'administration par voie i.v. et d'environ 700 mg/kg par voie orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes tournent autour de 250 mg/kg pour l'administration par voie i.v. et de > 1000 mg/kg pour la voie orale.

Des études sur la toxicité aiguë du B8810-044 (le principal produit de dégradation du pantoprazole) indiquent que la  $DL_{50}$  de ce composé est plus faible que celle du pantoprazole après administration par voie intraveineuse (environ 119 à 167 mg/kg chez la souris et 73 à 82 mg/kg chez le rat), mais que les symptômes d'intoxication sont semblables à ceux causés par le médicament d'origine. Dans une autre étude, au cours de laquelle on a administré des doses répétées pendant 4 semaines, certains rats ont reçu 5 ou 25 mg/kg de B8810-044 alors que d'autres, servant de groupe témoin, ont reçu du pantoprazole à raison de 25 mg/kg. Des secousses musculaires ont été observés dès après l'injection du produit de dégradation chez les animaux



recevant 25 mg/kg, ce qui n'a pas été le cas chez les animaux ayant reçu le pantoprazole. Exception faite de cette observation, les deux produits ont eu des effets comparables.

**Tableau VI — Études sur la toxicité aiguë du pantoprazole.**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> approximative (mg/kg)*
Souris	M	p.o.	> 1000
	F	p.o.	747
Souris	M	i.v.	399
	F	i.v.	395
Rat	M	p.o.	1343
	F	p.o.	1037
Rat	M	i.v.	330
	F	i.v.	343
Chien	M/F	p.o.	300-1000**
	M/F	i.v.	150-300

\* Dose du sel sodique administré sous forme de solution.

\*\* Dose du sel sodique administré sous forme de poudre sèche dans une capsule de gélatine.

Les symptômes observés après l'administration de doses létales orales ou i.v. étaient semblables chez les rats et les souris : ataxie, diminution de l'activité, hypothermie et prostration. Les animaux ayant survécu se sont rétablis sans problème. Salivation, tremblements, léthargie prostration et coma ont été observés chez les chiens ayant reçu une dose létale par voie orale, lesquels sont décédés le lendemain. L'administration d'une dose sublétale par voie orale ou i.v. a donné lieu à de l'ataxie, à des tremblements et à des cas de décubitus ventral, mais les survivants se sont rétablis rapidement et semblaient tout à fait normaux après la période d'observation de deux semaines.

### ***Tolérance locale***

Aucun signe de toxicité n'a été observé dans les études sur la tolérance locale du pantoprazole lyophilisé, études au cours desquelles le produit a été administré par injection intraveineuse, paraveineuse ou intra-artérielle unique chez le lapin, et par injection intramusculaire unique chez le rat. Chez le lapin, les études destinées à évaluer l'irritation causée par l'administration d'une dose unique de la préparation intraveineuse avec ou sans édétate disodique ont donné des résultats comparables.

### ***Toxicité chronique***

Des études de 1 et 6 mois sur les effets de l'administration quotidienne de doses orales répétées de pantoprazole à des rats SD ont été menées. Dans l'étude de 1 mois, les animaux ont reçu des doses de 1, 5, 20 et 500 mg/kg. Dans l'étude de 6 mois, les doses étaient de 0,8, 4, 16 et 320 mg/kg. Une étude de 1 mois a également été menée chez le rat, dans laquelle des doses de 1, 5 et 30 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse.

Dans le cadre d'une étude de 12 mois sur la toxicité du pantoprazole, des rats SD ont reçu des doses quotidiennes de 5, 30 et 300 mg/kg par voie orale. Des beagles ont quant à eux reçu des doses orales quotidiennes de 7,5, 15, 30 et 100 mg/kg dans une étude de 1 mois, et des doses de 5, 15, 30 et 60 mg/kg lors d'une étude de 6 mois. Dans une autre étude, de 12 mois, des chiens ont reçu des doses orales quotidiennes de 2,5, 15 et 60 mg/kg.

Toutes les doses administrées dans les études susmentionnées ont donné lieu à une hypergastrinémie dose-dépendante, mais cet effet s'est révélé réversible à l'arrêt du traitement. Les effets du médicament sur l'estomac comprenaient une augmentation du poids de cet organe ainsi que des modifications morphologiques de la muqueuse gastrique. Dans l'étude de 6 mois menée chez le rat, toutes les doses administrées ont entraîné une augmentation du poids de l'estomac, accompagnée de certaines modifications cellulaires. Des transformations gastriques ont été observées chez les rats ayant reçu la dose de 5 mg/kg dans l'étude de 1 mois, mais non chez ceux ayant reçu 1 mg/kg. Chez le chien, toutes les doses administrées ont donné lieu à une augmentation du poids de l'estomac. Cependant, aucune modification des cellules gastriques n'a été observée chez les chiens ayant reçu des doses orales de 7,5 ou 5 mg/kg dans les études de 1 et de 6 mois respectivement. Chez le rat comme chez le chien, la plupart des effets gastriques ont disparu après une période de rétablissement de 4 à 8 semaines. L'hypergastrinémie et les modifications gastriques ont été considérées comme étant une conséquence de l'effet pharmacologique du composé, à savoir l'inhibition prolongée et marquée de la sécrétion d'acide gastrique.

L'augmentation du poids du foie, observée chez les rats, a été considérée comme étant une conséquence de l'induction des enzymes hépatiques concourant au métabolisme des médicaments, effet associé à une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les rats ayant reçu la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois et les doses de 50 et 300 mg/kg dans l'étude de 12 mois. Pareille augmentation a aussi été observée chez les rats mâles ayant reçu la dose de 16 mg/kg dans l'étude de 6 mois et chez les animaux ayant reçu 500 mg/kg, mais tel n'a pas été le cas avec l'administration de 20 mg/kg dans l'étude de 1 mois. Une augmentation du poids du foie a été observée chez les chiens mâles de tous les groupes de traitement dans l'étude de 1 mois, mais en ce qui a trait aux femelles, seules celles ayant reçu la dose de 100 mg/kg ont subi le même sort. Mâles et femelles présentaient tous deux une augmentation de la masse hépatique après 6 mois de traitement à raison de 30 ou 60 mg/kg, effet qui n'a pas été observé avec la dose de 15 mg/kg. Dans l'étude de 12 mois, seules les chiennes ayant reçu 60 mg/kg ont présenté une telle augmentation. Aucune lésion hépatique n'était en corrélation avec l'augmentation du poids du foie dans les études menées chez le chien. Tout comme chez le rat, l'augmentation du poids de cet organe chez le chien a été attribuée à l'activation des enzymes hépatiques concourant au métabolisme des médicaments.

L'activation de la thyroïde chez les animaux de laboratoire est due au métabolisme hépatique rapide des hormones thyroïdiennes, phénomène décrit de manière semblable dans le cas d'autres médicaments. Une augmentation du poids de la glande thyroïde a été observée chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 500 mg/kg dans l'étude de 1 mois, ainsi que chez les rats ayant reçu la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes a été observée chez les femelles ayant reçu cette dose, chez les rats ayant reçu les doses de 50 et 300 mg/kg dans l'étude de 12 mois et enfin chez quelques femelles ayant reçu 16 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Aucun effet sur la thyroïde n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses orales  $\leq 5$  mg/kg, même au bout d'un an. Chez le chien non plus la thyroïde n'a pas été affectée après 4 semaines. Seule une légère augmentation de la masse du tissu thyroïdien a été observée après 6 mois de traitement, mais cette augmentation était indépendante de la dose et aucune modification histologique n'a été notée. Dans l'étude de 12 mois, le poids relatif de la thyroïde des chiens ayant reçu la dose de 60 mg/kg n'était que légèrement supérieur à celui de la thyroïde des chiens du groupe témoin, et seuls quelques

animaux ayant reçu la dose de 15 ou 60 mg/kg ont présenté des modifications histologiques. Ces modifications se sont révélées réversibles chez les deux espèces.

Une augmentation de la cholestérolémie a été observée dans tous les groupes de traitement chez les chiens des études de 6 et 12 mois, de même que dans tous les groupes chez les rats de l'étude de 12 mois. Les hausses observées étaient légères et la cholestérolémie est retournée à sa valeur initiale une fois le traitement interrompu.

Chez le chien, l'administration de doses orales de pantoprazole  $\geq 15$  mg/kg a causé un œdème pulmonaire transitoire durant la première semaine de traitement chez un certain nombre d'animaux n'ayant jamais été traités auparavant. Après administration répétée du médicament à pareilles doses, l'œdème pulmonaire en question a entraîné la mort de quelques animaux. Des signes probants indiquent que la toxicité pulmonaire est due à un métabolite possédant une fonction thiol, métabolite qui ne se forme pas chez l'être humain. Aucun signe d'œdème pulmonaire n'a été observé chez les chiens ayant reçu une dose orale de 7,5 mg/kg ou chez les chiens ayant reçu une dose quotidienne de 60 mg/kg pendant 6 ou 12 mois après une période d'augmentation posologique de 1 semaine.

### ***Pouvoir carcinogène***

Trois études sur le pouvoir carcinogène du pantoprazole ont été réalisées :

- Une étude de 24 mois, au cours de laquelle des rats SD ont reçu des doses de 0,5, 5, 50 ou 200 mg/kg/j par voie orale.
- Une étude de 24 mois, au cours de laquelle des rats Fischer 344 ont reçu des doses de 5, 15 ou 50 mg/kg/j par voie orale.
- Une étude de 24 mois, au cours de laquelle des souris B6C3F1 ont reçu des doses de 5, 25 ou 150 mg/kg/j par voie orale.

Du pantoprazole, dissous dans de l'eau distillée, a été administré par gavage à des groupes de 50 souris mâles et 50 souris femelles B6C3F1 à raison de 5, 25 ou 150 mg/kg une fois par jour. Un premier groupe témoin identique a reçu de l'eau distillée (à pH 10) et un second n'a reçu aucun traitement. Dans la première étude chez le rat SD, les animaux, au nombre de 70 mâles et 70 femelles par groupe, ont reçu du pantoprazole par gavage à raison de 0,5, 5, 50 ou 200 mg/kg une fois par jour. Cette étude comprenait un groupe témoin constitué de 70 mâles et 70 femelles qui n'ont reçu que l'excipient. Dans la deuxième étude, menée chez des rats Fischer 344, des groupes de 50 mâles et 50 femelles ont reçu des doses de 5, 15 ou 50 mg/kg administrées par gavage une fois par jour. Cette étude comprenait un premier groupe témoin dont les 50 mâles et 50 femelles ont reçu l'excipient, et un deuxième auquel aucun traitement n'a été administré.

Dans la première étude de 2 ans — période qui constitue un traitement à vie chez le rat —, des néoplasmes neuroendocriniens ont été découverts dans l'estomac des mâles ayant reçu des doses  $\geq 50$  mg/kg/j et dans celui des femelles ayant reçu  $\geq 0,5$  mg/kg/j. Ces tumeurs se sont formées tard dans la vie de ces animaux (après 17 semaines de traitement seulement), alors qu'aucune tumeur n'a été découverte chez des rats ayant pourtant reçu des doses plus élevées encore pendant 1 an. Le mécanisme par lequel les benzimidazoles substitués entraînent la formation de carcinoïdes gastriques a fait l'objet d'études approfondies, lesquelles ont amené les chercheurs à

considérer que ce phénomène est attribuable à la hausse des concentrations sériques de gastrine qui survient au cours du traitement prolongé. Dans la deuxième étude menée chez le rat, des tumeurs des cellules neuroendocriniennes de l'estomac ont été observées chez toutes les femelles traitées ainsi que chez les mâles ayant reçu 15 ou 50 mg/kg. Aucune métastase issue de ces tumeurs n'a été observée.

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

L'examen microscopique des tissus du rat (première étude sur l'action carcinogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a montré une augmentation de la fréquence de tumeurs hépatiques bénignes chez les groupes ayant reçu 50 ou 200 mg/kg, ainsi que de la fréquence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles du groupe ayant reçu 200 mg/kg. La fréquence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires observée chez les souris femelles du groupe ayant reçu 150 mg/kg était légèrement plus élevée que celle observée dans l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. D'autres transformations morphologiques du foie ont également été observées. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires ont augmenté avec la dose et une hausse de la nécrose hépatocellulaire a été observée à la dose la plus élevée dans les études chez les rats et dans celle chez la souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez la souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles ayant reçu 150 mg/kg ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de souris. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu 50 mg/kg et chez les rats mâles ayant reçu 200 mg/kg était elle aussi dans les limites observées chez les témoins historiques. Ces tumeurs sont apparues tardivement et la plupart étaient bénignes. Le mécanisme non génotoxique à l'origine de l'apparition de tumeurs hépatiques après administration prolongée de pantoprazole chez les rongeurs est associé à l'induction enzymatique, phénomène qui conduit à l'hépatomégalie et à l'hypertrophie centrolobulaire; or ce mécanisme n'est caractérisé par une induction tumorale de faible fréquence qu'à des doses élevées seulement. Étant donné que, dans les études de courte durée, le pantoprazole a provoqué une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et une induction enzymatique réversibles de manière semblable à celles que produit le phénobarbital, il est probable que le mécanisme d'action à l'origine de l'induction des tumeurs hépatiques observées dans les études prolongées chez les rongeurs soit également identique à celui du phénobarbital. L'apparition de tumeurs hépatocellulaires chez des rongeurs exposés à des concentrations élevées de pantoprazole n'est pas un signe de pouvoir carcinogène potentiel chez l'humain.

Une légère augmentation de la fréquence de néoplasmes de la thyroïde a été observée chez les rats ayant reçu 200 mg/kg/j, incidence qui n'a toutefois pas dépassé celle observée chez les témoins historiques de cette souche de rat. Aucun néoplasme thyroïdien n'a été observé au cours de l'étude de 12 mois. La dose sans effet chez le rat mâle comme chez la femelle est de 50 mg/kg, ce qui est 100 fois supérieur à la dose utilisée le plus souvent chez l'être humain (soit 40 mg). L'effet du pantoprazole sur la thyroïde provient de ce que l'induction des enzymes hépatiques produite par cet agent se traduit par une augmentation du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. Par conséquent, la production de TSH augmente, ce qui a un effet

trophique sur la glande thyroïde. Les études cliniques ont montré que chez l'homme, l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole ne provoque ni induction des enzymes hépatiques, ni modification des hormones thyroïdiennes.

Les tumeurs induites par le pantoprazole chez le rat et la souris relèvent d'un mécanisme non génotoxique dont la portée chez l'être humain n'est pas pertinente. Les doses qui ont induit ces tumeurs chez les rongeurs entraînent en effet une exposition supérieure à celle que produit l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme. En fait, d'après les données pharmacocinétiques, l'administration d'une dose de 200 mg/kg de pantoprazole chez le rat entraîne une exposition 22,5 fois supérieure à celle observée par suite de l'emploi d'une dose orale de 40 mg chez l'homme. Chez la souris recevant 150 mg/kg, l'exposition au pantoprazole est 2,5 fois plus élevée que chez l'homme.

### ***Pouvoir mutagène***

Le pouvoir mutagène du pantoprazole a été évalué à l'aide de plusieurs tests — test de Ames, essai d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans les cellules de la moelle osseuse du rat, test de lymphome chez la souris, deux tests de mutations génétiques *in vitro* dans les cellules ovariennes du hamster chinois, deux tests du micronoyau *in vivo* chez la souris —, qui tous se sont révélés négatifs. Trois essais d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur quatre menés avec des lymphocytes humains ont cependant donné des résultats positifs. Ces tests *in vitro* ont été menés tour à tour en présence et en l'absence d'activateur métabolique. Un test *in vitro* mené avec des hépatocytes de rats a montré que le pantoprazole n'induit pas le mécanisme de réparation de l'ADN. De plus, une analyse de liaison covalente à l'ADN hépatique du rat n'a mis en évidence aucune liaison biologiquement pertinente du pantoprazole à l'ADN.

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

Un test de mutation bactérienne mené avec le B8810-044, produit de dégradation du pantoprazole, n'a révélé aucun potentiel mutagène.

### ***Reproduction et tératologie***

Le pantoprazole n'a exercé aucun effet tératogène jusqu'à concurrence de 450 et de 40 mg/kg/j (gavage) chez le rat, et de 20 et de 15 mg/kg/j (injection i.v.) chez le lapin.

L'administration de doses de pantoprazole allant jusqu'à 500 mg/kg p.o. pendant 127 jours à des rats mâles n'a pas eu d'effet nuisible sur leur fécondité. Chez les rates enceintes, le traitement a provoqué les effets fœtotoxiques dose-dépendants suivants : augmentation de la mortalité prénatale et postnatale (450 mg/kg/j), diminution du poids des fœtus et retard d'ossification (150 mg/kg/j) et réduction du poids des petits (15 mg/kg/j). Ces résultats peuvent s'expliquer par la toxicité du pantoprazole chez la mère lorsqu'il est administré en doses élevées et (ou) par le transfert transplacentaire.

La pénétration du pantoprazole à travers le placenta a été étudiée chez le rat. Les résultats indiquent que le passage transplacentaire augmente au fur et à mesure que la gestation avance.

Par conséquent, peu importe la voie d'administration, la concentration du pantoprazole chez le fœtus augmente peu avant la naissance.

L'emploi du pantoprazole pendant la grossesse n'a pas encore fait l'objet d'études adéquates ou bien contrôlées chez l'être humain.

## RÉFÉRENCES

1. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., Bliesath H., Brod I., Klotz U., Huber R., Steinijs V.W., Bliesath H., Wurst W., Klotz U.; *Lack of interaction of pantoprazole and diazepam in man*; Br J Pharmacol 1996; 42(2):249-252.
2. Hanauer G., Graf U., Meissner T.; *In vivo cytochrome P-450 interactions of the newly developed H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) compared to other antiulcer drugs*; Meth. Find. Exp. C. in Pharmacol. 1991; 13(1):63-67.
3. Hannan A., Well, J.; *Effects of oral Pantoprazole on 24 hour intragastric acidity and plasma gastrin profiles*; Aliment. Pharmacol. Ther. 1992; 6:373-380.
4. Hartmann M., Theiß U., Bliesath H., Kuhn I., Lühmann R., Huber R., Wurst W., Postius S., Lücker P.; *24 h intragastric pH following oral intake of Pantoprazole and omeprazole*; Hellenic J. Gastroenterol. 1992; 5(suppl.):112 (A No. 451).
5. Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E. *Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole*, Aliment Pharmacol Ther 1995;9:363-378.
6. Huber R, Hartmann, M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijs VW, Zech K. *Pharmacokinetics of pantoprazole in man*. Internal J Clin Pharmacol Therap 1996;34:185-194.
7. Kohl B. et al.; *(H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase inhibiting - 2-[(2-pyridylmethyl)sufityl] benzimidazoles. A novel series of dimethoxy-pyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of Pantoprazole as a clinical candidate*; J. Medicinal Chem. 1992; 35:1049-1057.
8. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, Soffer EF, Forsmark C, Modlin IM, Walsh FH, Beg M, Bochenek W, Metz DC. *Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome*. Gastroenterology 2000; 118: 696-704.
9. 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.
10. Pue M.A., Laroche J., Meineke I., de Mey C.; *Pharmacokinetics of Pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects*; Eur. J. Clin. Pharmacol. 1993; 44:575-578.
11. Report 305E/92; Pantoprazole and B8401-026. Effects on selected hepatic drug-metabolizing enzyme activities following oral administration to female rats for 4 weeks; Data on file, Takeda

12. Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Lühmann R, and Classen M. *Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis*; J Clin Gastroenterol 1995; 20 (3): 192-5.
13. Report 75/92K1; Clinical efficacy and tolerability of Pantoprazole versus ranitidine in patients with florid duodenal ulcer – a binational multicenter randomized double-blind study; Data on file, Takeda.
14. Report 279E/99; Safety and efficacy of intravenous pantoprazole as an alternative to oral proton pump inhibitors in reducing gastric acid secretion in patient with Zollinger-Ellison syndrome; Data on file, Takeda
15. Sachs G.; *Gastric H, K-ATPase as therapeutic target*; Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1988; 28:269-284.
16. Schulz H.-U., Hartmann M., Steinijans, V.W., Huber R., Luhrmann B., Bliesath H., Wurst W.; *Lack of influence of Pantoprazole on the disposition kinetics of theophylline in man*; Int J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1991; 9:369-375.
17. Simon B., Müller P., Bliesath H., Lühmann R., Hartmann M., Huber R., Wurst W.; *Single intravenous administration of the H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor BY1023/SK&F96022 - inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man*; Aliment. Pharmacol. Therap. 1990a; 4:239-245.
18. Simon B., Müller P., Hartmann M., Bliesath H., Lühmann R., Huber R., Bohnenkamp W., Wurst W.; *Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics following single and repeated intravenous administration of the gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers*; Z. Gastroenterol. 1990b; 9:443-447.
19. Simon B., Müller P., Marinis E., Lühmann R., Huber R., Hartmann M., Wurst W.; *Effect of repeated oral administration of BY1023/SK&F96022 - a new substituted benzimidazole derivative - on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man*; Aliment. Pharmacol. Therap. 1990c; 4:373-379.
20. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. *Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review*. Internal J Clin Pharmacol Therap 1996;34:S31-S50.
21. Wurzer H, Schutze K, Bethke T, Fischer R, Lühmann R, Riesenhuber C. *Efficacy and safety of pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease using an intravenous-oral regimen*. Hepato-Gastroenterology 1999; 46: 1809-1.
22. Monographie de <sup>Pr</sup>PANTO® IV, Takeda Canada Inc., N° de contrôle : 206281, Date de révision : 4 août 2017.



## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

### **VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

#### **Pr PANTOPRAZOLE POUR INJECTION 40 mg de pantoprazole par fiole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)**

Veillez lire le présent document attentivement avant de commencer à prendre PANTOPRAZOLE POUR INJECTION et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Pour toute question au sujet de votre état de santé ou de votre traitement, communiquez avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION.

#### **Pourquoi utilise-t-on PANTOPRAZOLE POUR INJECTION?**

PANTOPRAZOLE POUR INJECTION s'emploie pour traiter les troubles d'estomac liés à la production d'acide gastrique, notamment :

- **l'œsophagite par reflux**  
Il s'agit d'une forme grave de brûlures d'estomac.
- **les troubles d'hypersécrétion pathologiques (p. ex. le syndrome de Zollinger-Ellison)**  
Il s'agit d'une affection dans laquelle l'estomac produit une trop grande quantité d'acide.

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION est utilisé :

- principalement à l'hôpital;
- chez les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale;
- pendant de courtes périodes (7 jours au plus).

#### **Comment PANTOPRAZOLE POUR INJECTION agit-il?**

Le PANTOPRAZOLE POUR INJECTION est un inhibiteur de la pompe à protons, c'est-à-dire un médicament qui réduit la quantité d'acide que produit l'estomac. Ce faisant, PANTOPRAZOLE POUR INJECTION diminue les symptômes (p. ex. les brûlures d'estomac).

#### **Quels sont les ingrédients de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION?**

Ingrédients médicinaux : pantoprazole sodique sesquihydraté.

Ingrédients non médicinaux : édétate disodique dihydraté et hydroxyde de sodium.

**PANTOPRAZOLE POUR INJECTION est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

- Fioles contenant 40 mg de pantoprazole (pantoprazole sodique sesquihydraté) sous forme de poudre pour injection.

Votre médecin pourrait vous prescrire ce médicament sous forme de comprimés (appelés TEVA-PANTOPRAZOLE) dès que vous pourrez de nouveau prendre des médicaments par la bouche.

**Ne prenez pas PANTOPRAZOLE POUR INJECTION si :**

- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients qu'il renferme (voir Quels sont les ingrédients de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION?);
- vous prenez de la rilpivirine.

**Afin de réduire le risque d'effets secondaires et de vous assurer que vous utilisez PANTOPRAZOLE POUR INJECTION correctement, discutez avec votre professionnel de la santé de tout problème de santé que vous pourriez avoir avant de prendre PANTOPRAZOLE POUR INJECTION. Mentionnez notamment si :**

- vous prenez d'autres médicaments (voir Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec PANTOPRAZOLE POUR INJECTION :);
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. Comme le pantoprazole se retrouve dans le lait maternel, parlez-en à votre médecin.
- vous avez déjà eu des problèmes quelconque concernant la quantité de zinc dans votre sang;
- vous présentez l'un des effets suivants :
  - diarrhée grave ou persistante;
  - vomissements à répétition;
  - sang dans les vomissures;
  - selles foncées;
  - fatigue (anémie);
  - difficulté à avaler.
- votre organisme présente un faible taux de magnésium, ce qui peut s'accompagner de symptômes tels que :
  - palpitations;
  - étourdissements, crises d'épilepsie;
  - crampes, secousses ou spasmes musculaires;
- si vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

**Autres mises en garde à connaître**

Vous prendrez la plus petite dose possible pour votre traitement et pendant le plus court laps de temps nécessaire. Si vous avez des préoccupations au sujet de votre traitement, parlez-en à votre médecin.

Selon votre affection, il se peut que votre médecin vous dise d'utiliser ce type de médicament (inhibiteur de la pompe à protons) pendant une période plus longue.

L'utilisation prolongée (tous les jours pendant un an ou plus) d'un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Discutez de ce risque avec votre médecin.

L'utilisation prolongée d'un inhibiteur de la pompe à protons peut perturber l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> provenant de l'alimentation. Cette malabsorption peut entraîner une carence en vitamine B<sub>12</sub> dans votre organisme. Parlez-en avec votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments (d'ordonnance ou en vente libre) que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux et les produits naturels ou de médecine douce.**

**Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec PANTOPRAZOLE POUR INJECTION :**

Warfarine, atazanavir, nelfinavir, saquinavir/ritonavir, méthotrexate.

**Comment prendre PANTOPRAZOLE POUR INJECTION**

PANTOPRAZOLE POUR INJECTION sera administré par votre médecin ou une infirmière.

**Dose habituelle :**

La dose de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION sera établie par votre médecin en fonction de la maladie dont vous souffrez.

Les doses recommandées sont les suivantes :

<b>Affection</b>	<b>Dose pour les adultes</b>	<b>Fréquence</b>
Œsophagite par reflux	40 mg	Une fois par jour
Troubles d'hypersécrétion d'acide gastrique, dont le syndrome de Zollinger-Ellison	80 mg	Toutes les 12 heures

**Surdosage**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

**Dose oubliée**

Si vous pensez que le médecin ou l'infirmière a oublié de vous donner votre dose, communiquez avec votre professionnel de la santé.

**Quels sont les effets indésirables possibles de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION?**

Comme tous les médicaments, PANTOPRAZOLE POUR INJECTION peut causer des effets secondaires. En général, les effets indésirables de ce médicament sont légers et ne durent pas longtemps. La liste ci-dessous présente quelques-uns des effets secondaires susceptibles de se manifester pendant la prise de PANTOPRAZOLE POUR INJECTION.

Effets indésirables les plus fréquents :

- maux de tête

- diarrhée
- nausées/vomissements
- malaises gastriques généraux

Effets indésirables moins fréquents :

- enflure ou ecchymose au point d'injection
- démangeaisons
- éruption cutanée

Après l'arrêt du traitement, vos symptômes pourraient s'aggraver en raison de l'augmentation possible de la production d'acide gastrique par votre estomac.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> Troubles de la vue La plupart des cas signalés sont bénins.			✓
<b>CAS ISOLÉS</b> Lésions hépatiques. Les symptômes comprennent un jaunissement de la peau et des yeux.			✓
Réactions cutanées graves Les symptômes sont entre autres une éruption cutanée étendue, des démangeaisons ou de l'urticaire, la desquamation de la peau et la formation d'ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			✓
Atrophie (fonte) musculaire			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> . Les symptômes incluent une diarrhée grave (aqueuse ou sanglante), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominales.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient pénible au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## **Conservation**

Conserver à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 25 °C.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

## **Pour obtenir de plus amples renseignements sur PANTOPRAZOLE POUR INJECTION :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. On peut se procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant <http://www.tevacanada.com>; en téléphonant au 1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais), ou au 1 (877) 777-9117 (français); ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 30 novembre 2017