

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION
40 mg de pantoprazole/fiole
(sous forme de pantoprazole sodique)
Poudre lyophilisée stérile

BP / Norme maison*

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

Partenaires Médicaux Génériques Inc. 1500, chemin Don Mills, Suite 406 Toronto, Ontario M3B 3K4	Date de révision : Le 17 novembre 2020
--	---

Numéro de contrôle de la présentation : 240527

*Remarque : La norme BP mentionnée est pour le médicament fabriqué à Gufic Lifesciences Private Ltd. et la norme maison concerne le médicament fabriqué à Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica, S.A.

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.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	22
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS ...	35

PrPANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION

40 mg de pantoprazole/fiole
(sous forme de pantoprazole sodique)
Poudre lyophilisée stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection / 40 mg	Aucun Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION (pantoprazole sodique injectable) est indiqué pour le traitement à court terme (jusqu'à 7 jours) des affections exigeant une baisse rapide de la sécrétion d'acide gastrique, telles que :

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

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne administrée aux personnes âgées ne doit pas dépasser la dose recommandée. Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**.

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION (pantoprazole sodique injectable) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués, ou à l'un des ingrédients de la solution.

Pour connaître la liste complète des ingrédients, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

L'administration concomitante avec la rilpivirine est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex. perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse, anémie ou melæna) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant d'instaurer le traitement par PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION (pantoprazole sodique injectable), car le traitement par le pantoprazole sodique peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic. D'autres examens doivent être effectués si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Comme dans le cas de toutes les autres solutions intraveineuses contenant de l'éthylène-diamine-tétracétate disodique (le sel de l'EDTA), lequel constitue un puissant chélateur des ions métalliques dont le zinc, il faut envisager l'administration d'un supplément de zinc chez les patients traités par PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION qui sont susceptibles de souffrir d'une carence en zinc. Il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres produits contenant de l'EDTA sont administrés concomitamment par voie intraveineuse.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diminution de l'acidité gastrique due à n'importe quelle cause, y compris l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par IPP peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales telles que les infections par *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

Un risque accru d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été observé en association avec l'utilisation d'IPP dans plusieurs études observationnelles. Il faut envisager la possibilité d'une ICD ou d'une DACD dans le cadre d'un diagnostic différentiel en présence d'une diarrhée qui ne s'améliore pas. Les facteurs de risque supplémentaires 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 aux patients un IPP à la plus faible dose possible et pour la plus courte période requise pour l'affection traitée, et il faut procéder à une réévaluation 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**).

Carcinogenèse et mutagenèse

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

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

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

Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) se sont avérés interagir avec certains antirétroviraux. L'importance et les mécanismes cliniques de telles interactions ne sont pas toujours connus. Il est possible qu'une modification du pH gastrique altère l'absorption de l'antiviral. Il est également possible qu'il s'agisse de mécanismes liés au CYP 2C19.

Rilpivirine

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison de la réduction significative d'exposition de la rilpivirine et de la perte d'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Atazanavir et nelfinavir

L'administration concomitante avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir, au nelfinavir et à la rilpivirine (consulter les monographies de produit pour REYATAZ^{MD} et VIRACEPT^{MD}).

Dans le cas où la coadministration de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION avec l'atazanavir est jugée inévitable, on recommande une surveillance clinique étroite en association avec l'emploi d'une dose de 400 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir dose; la dose de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION ne devrait pas dépasser une dose équivalente à 20 mg d'oméprazole par jour (consulter la monographie de produit de REYATAZ^{MD}).

Saquinavir

Si PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est coadministré avec l'association saquinavir/ritonavir, on doit faire preuve de prudence et effectuer une surveillance étroite pour déceler tout potentiel de toxicité par le saquinavir, comme des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation du taux de triglycérides, une thrombose veineuse profonde et une prolongation de l'intervalle QT. Selon l'état de chaque patient, on doit, du point de vue de l'innocuité, envisager réduire la dose de saquinavir (consulter la monographie de produit pour INVIRASE^{MD}).

Système endocrinien et métabolisme

Hypomagnésémie

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

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

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

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).

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 SODIQUE POUR INJECTION doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Chez les patients accusant une hépatopathie grave, la dose quotidienne de pantoprazole ne devrait pas dépasser, en règle générale, 20 mg. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave accompagnée du syndrome de Zollinger-Ellison, on doit ajuster la dose de pantoprazole en fonction du débit d'acide, et s'en tenir à la plus faible dose efficace. Veuillez consulter la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**.

Système immunitaire

Lupus érythémateux cutané subaigu

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés lors de l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si elles touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par le PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Rénal

En règle générale, la dose quotidienne administrée aux patients atteints d'insuffisance rénale ne doit pas dépasser la dose recommandée. Veuillez consulter la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'administration de pantoprazole à des femmes enceintes n'a pas fait l'objet d'études convenables ni bien contrôlées. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu.

Il ne faut administrer PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION aux femmes

enceintes que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus. Veuillez consulter la section **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**.

Femmes qui allaitent :

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Il ne faut administrer le pantoprazole sodique aux femmes qui allaitent que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

Pédiatrie :

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

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient. En règle générale, la dose quotidienne administrée aux personnes âgées ne doit pas dépasser la dose recommandée. Veuillez consulter la section **PHARMACOLOGIE**.

Il faut sopeser 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 essais de laboratoire

Les patients gravement malades doivent être suivis de près pour déceler tout effet secondaire imprévu.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le pantoprazole sodique est bien toléré. La plupart des effets secondaires ont été d'ordre mineur et passager et aucun lien conséquent au traitement n'a été établi.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Dans quatre études cliniques contrôlées menées chez 407 patients atteints d'œsophagite

par reflux qui ont reçu du pantoprazole sodique par voie intraveineuse (40 mg par jour pendant 5 à 7 jours, suivi d'une administration par voie orale pendant un maximum de 7 semaines), on a signalé les effets secondaires suivants dont la fréquence était supérieure à 1 % au cours de l'administration par voie intraveineuse et dont on ne pouvait exclure un lien avec l'administration du médicament :

Tableau 1 : Effets secondaires (fréquence > 1 %; lien avec l'administration par voie intraveineuse d'une dose quotidienne de 40 mg de pantoprazole sodique [5-7 jours] ne pouvant être exclu) signalés dans 4 études cliniques contrôlées (n = 407)

Troubles digestifs	
Malaises généraux tels que douleur abdominale, crampes, ballonnements et inconfort	1,97 %
Constipation	1,22 %
Diarrhée	1,97 %
Selles molles / liquides	1,72 %
Nausée / sensation de mal de cœur	1,72 %
Vomissements/haut-le-cœur	1,97 %
Troubles du système nerveux	
Céphalée / céphalée caractérisée par une douleur sourde	3,2 %
Manifestations générales et au point d'injection	
Réactions au point d'injection (inflammation, ecchymose)	1,22 %
Trouble de la peau et du tissu sous-cutané	
Réactions cutanées allergiques, dont un prurit et un exanthème	1,22 %

Dans deux études sur le pantoprazole sodique administré par voie intraveineuse à des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, les effets secondaires suivants, dont on ne pouvait exclure un lien avec l'administration du médicament (doses fractionnées de 160 à 240 mg), ont été signalés le plus fréquemment, à savoir douleur abdominale, toux accrue, constipation, diarrhée, céphalée, réactions au point d'injection, tachycardie, altération gustative et secousses musculaires.

Dans une étude de tolérabilité (n = 61) comparant l'administration par voie i.v. de 40 mg de pantoprazole sodique sans EDTA à l'administration par voie i.v. de 40 mg de pantoprazole sodique avec EDTA chez des volontaires en santé, les effets indésirables qui sont apparus durant le traitement et qui ont été signalés le plus souvent (c.-à-d. $\geq 1\%$ et $< 10\%$) dans le groupe recevant le pantoprazole avec EDTA ont été les suivants : douleurs abdominales, douleurs thoraciques, œdème du visage, céphalées, algie, vasodilatation, nausées, vomissements, œdème périphérique, étourdissements, prurit, éruption cutanée, hausse des triglycérides, augmentation de la glycémie, baisse du taux d'hématocrite, baisse de la concentration des neutrophiles et diminution de la clairance de la créatinine. Une hausse de la concentration de potassium, une baisse de la concentration de potassium et une hausse de l'ALT ont été signalées uniquement dans le groupe recevant le pantoprazole sans EDTA. La fréquence des cas de constipation était de plus de 10 %. La fréquence des hausses de la concentration des triglycérides était de plus de 10 % uniquement au sein du groupe recevant le pantoprazole sans EDTA. Tous les effets indésirables étaient légers ou modérés et aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement. La solution avec EDTA était bien tolérée et son profil de tolérabilité est semblable à celui de la solution sans EDTA.

Huit patients ont vu leur taux d'éosinophiles sériques augmenter (trois patients du groupe recevant le pantoprazole sans EDTA et cinq dans le groupe recevant le pantoprazole avec EDTA) avec chez la totalité d'entre eux un taux élevé d'éosinophiles avant l'administration de la première dose. Durant l'étude, sur ces huit patients, trois ont connu une baisse de leur taux d'éosinophiles sériques (tous faisaient partie du groupe recevant le pantoprazole avec EDTA), deux ont vu ce taux rester à peu près inchangé (l'un appartenait au groupe recevant le pantoprazole avec EDTA et l'autre, au groupe recevant le pantoprazole sans EDTA) et trois ont connu une légère baisse de ce taux (l'un faisait partie du groupe recevant le pantoprazole avec EDTA et les deux autres, de celui recevant le pantoprazole sans EDTA).

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans le cadre du programme de pharmacovigilance et la possibilité d'un rapport de causalité avec le pantoprazole sodique 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, hypernatrémie, 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). Hypocinésie, neuropathie optique ischémique antérieure, pancréatite, augmentation de la salivation, troubles de la parole, élévation de la créatine phosphokinase, rhabdomyolyse, acouphènes; ostéoporose et fractures ostéoporotiques.

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés à la suite de la surveillance après commercialisation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

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 :

Courant : thrombophlébite au point d'injection

Peu courant : céphalées, étourdissements, diarrhée, nausées/vomissements, distension ou 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, γ -GT), troubles du sommeil

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

dysgueusie

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation médiée par le cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP2C19) et d'autres voies métaboliques qui comprennent l'oxydation par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Elle est suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P450). On n'a pas observé d'induction du cytochrome P450 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 produit pas d'interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac, le naproxène, le piroxicam, l'alcool éthylique, 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. La prise concomitante d'antiacides n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

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

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

Des rapports de cas, des études publiées portant sur la pharmacocinétique au sein d'une population et des analyses rétrospectives donnent à penser que l'administration

concomitante d'IPP et du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ainsi 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 de la réduction significative de l'exposition à la rilpivirine et de la perte de l'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Atazanavir

L'administration concomitante de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION avec de l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a considérablement réduit la C_{max} plasmatique et l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires sains auxquels on avait administré de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (consulter la monographie de produit pour REYATAZ^{MD}).

Nelfinavir

L'administration concomitante de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION avec du nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a réduit, de façon marquée, l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (de 36 % et 37 %, respectivement) et de son métabolite actif, le M8 (de 92 % et 89 %, respectivement) (consulter la monographie de produit pour VIRACEPT^{MD}).

Saquinavir

La coadministration de saquinavir exige prudence et surveillance, accompagnées d'une possible réduction de la dose de saquinavir, en raison d'une exposition accrue de saquinavir et, ainsi, du risque de toxicités attribuables au saquinavir (consulter la monographie de produit pour INVIRASE^{MD}).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec l'association saquinavir/ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du saquinavir de 82 % et sa C_{max} de 75 %.

Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture n'influe pas sur la pharmacocinétique (ASC et C_{max}) du pantoprazole sodique. Veuillez consulter la section **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. Dans une certaine mesure, on a observé une activité hétérospécifique des inhibiteurs de la pompe à

protons lors du dépistage du THC effectué à l'aide du OnTrak TesTcard^{MC} 9, quoique cette réaction ne se limite probablement pas à ce test de dépistage. On devrait envisager l'utilisation d'une autre méthode de confirmation pour vérifier les résultats positifs.

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 SODIQUE POUR INJECTION doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Propriétés pharmacodynamique**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On administrera par la suite, dans la mesure du possible, le pantoprazole sodique en comprimés. On devrait continuer à administrer la même dose, mg pour mg. Des doses quotidiennes de pantoprazole allant jusqu'à 272 mg ont été administrées par voie intraveineuse et bien tolérées. Le pantoprazole sodique pour injection a été administré pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours au cours des études cliniques. Comme l'ont démontré des études cliniques, l'emploi du pantoprazole sodique pour injection n'est pas associé à des effets de tolérance.

Posologie recommandée et modification posologique

ŒSOPHAGITE PAR REFLUX

La posologie recommandée de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION (pantoprazole sodique injectable) chez les patients adultes atteints d'œsophagite par reflux est de 40 mg par jour, administrée par injection intraveineuse progressive pendant 2 à 5 minutes, ou par perfusion intraveineuse s'échelonnant sur 15 minutes.

HYPERSÉCRÉTION PATHOLOGIQUE ASSOCIÉE AU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

La posologie recommandée chez les patients adultes présentant une hypersécrétion pathologique associée au syndrome de Zollinger-Ellison est de 80 mg toutes les 12 heures, administrée par perfusion intraveineuse s'échelonnant sur 15 minutes. On a également administré des doses de 120 mg 2 fois par jour et de 80 mg 3 fois par jour pour maintenir le débit d'acide sous 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

On peut utiliser des sacs à perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) et en copolymère d'éthylène et de propylène (PAB) pour préparer la perfusion intraveineuse.

Injection intraveineuse de 40 mg : Injecter 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium dans la fiole contenant la poudre. On obtient ainsi une concentration de 4 mg/mL de pantoprazole, qu'on peut administrer par injection progressive pendant 2 à 5 minutes.

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

Produit de reconstitution	Administrer dans les :
Solution de chlorure de sodium USP à 0,9 %	24 heures

Perfusion intraveineuse de 40 mg : Préparer l'injection intraveineuse de 40 mg conformément aux directives énoncées ci-dessus. La solution prête à utiliser doit ensuite être diluée avec 90 mL de solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % ou 90 mL de solution de dextrose USP à 5 %. On obtient ainsi une concentration de 0,4 mg/mL de pantoprazole, qu'on peut administrer par perfusion échelonnée sur 15 minutes.

Perfusion intraveineuse de 80 mg : Deux fioles de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION sont requises. Préparer chaque fiole en injectant 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium. Le contenu des deux fioles doit ensuite être dilué avec 80 mL de solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % ou 80 mL de solution de dextrose USP à 5 %. On obtient ainsi une concentration de 0,8 mg/mL de pantoprazole, qu'on peut administrer par perfusion échelonnée sur 15 minutes.

Lorsqu'on la dilue davantage, la solution reconstituée dans la fiole doit être diluée dans les trois heures suivant la ponction initiale de la fiole.

Lorsqu'on la dilue davantage avec une solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % en vue d'une perfusion intraveineuse, la solution doit être administrée dans les 21 heures.

Lorsqu'on la dilue davantage avec une solution de dextrose USP à 5 % en vue d'une perfusion intraveineuse, la solution doit être administrée dans les 12 heures.

Diluant	Diluer davantage dans les :	Administrer dans les :
Solution de chlorure de sodium USP à 0,9 %	3 heures	21 heures suivant la dilution
Solution de dextrose USP à 5 %	3 heures	12 heures suivant la dilution

Au même titre que tous les mélanges de solutions administrés par voie parentérale, la solution reconstituée ou diluée davantage doit être examinée pour déceler tout changement de couleur, toute précipitation, tout aspect flou ou toute fuite. Jeter la partie inutilisée.

Reconstitution :
Produits parentéraux :

On ne doit pas administrer PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION en concomitance avec d'autres solutions intraveineuses par la même tubulure, mais utiliser plutôt une tubulure distincte ou rincée au préalable. Dans ce dernier cas, on doit rincer la tubulure avant et après l'administration du PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION avec une solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % ou de dextrose USP à 5 %.

Injection intraveineuse de 40 mg

Solution de chlorure de sodium pour injection USP à 0,9 %

Volume de la fiole (mL)	Volume de diluant (mL) nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration nominale par mL
12	10	10	4 mg

Pour l'injection intraveineuse, une solution prête à utiliser est préparée en injectant 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium dans la fiole contenant la poudre. On obtient ainsi une concentration de 4 mg/mL de pantoprazole.

Perfusion intraveineuse de 40 mg

Préparer de la façon indiquée ci-dessus. Puis,

1) Solution de chlorure de sodium pour injection USP à 0,9 %

Volume de solution prête à utiliser (mL)	Volume de diluant (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration nominale par mL
10	90	100	0,4 mg

2) Solution de dextrose pour injection USP à 5 %

Volume de solution prête à utiliser (mL)	Volume de diluant (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration nominale par mL
10	90	100	0,4 mg

Pour la perfusion intraveineuse de 40 mg : la solution est préparée en injectant 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium dans la fiole contenant la poudre. La solution prête à utiliser doit ensuite être diluée avec 90 mL de solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % ou 90 mL de solution de dextrose USP à 5 %.

Perfusion intraveineuse de 80 mg

Deux fioles de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION sont requises. Préparer chaque fiole en injectant 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium.

1) Solution de chlorure de sodium pour injection USP à 0,9 %

Volume de solution prête à utiliser (mL)	Volume de diluant (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration nominale par mL
20	80	100	0,8 mg

2) Solution de dextrose pour injection USP à 5 %

Volume de solution prête à utiliser (mL)	Volume de diluant (mL)	Volume approximatif du mélange obtenu (mL)	Concentration nominale par mL
20	80	100	0,8 mg

Pour la perfusion intraveineuse de 80 mg : le contenu des deux fioles doit ensuite être dilué avec 80 mL de solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % ou 80 mL de solution de dextrose à 5 %.

SURDOSAGE

Certains cas de surdosage lié au pantoprazole sodique ont été rapportés. Le profil de symptômes observé après l'administration de doses élevées de pantoprazole sodique n'était pas constant. L'administration par voie intraveineuse de pantoprazole sodique à des doses quotidiennes allant jusqu'à 272 mg et à des doses uniques allant jusqu'à 240 mg injectées en 2 minutes a été bien tolérée.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Le pantoprazole sodique est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales après l'absorption. Le pantoprazole sodique est ensuite transformé 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 tant la sécrétion acide basale que la sécrétion acide stimulée, d'une façon proportionnelle à la dose. Le pantoprazole sodique exerce son action dans un milieu acide (pH < 3) et est

presque inactif à un pH plus élevé. Il exerce ses effets pharmacologiques et thérapeutiques dans les cellules pariétales sécrétrices d'acide. Comme l'action du pantoprazole s'exerce loin des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion d'acide gastrique, quelle que soit la nature des stimuli (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 le pantoprazole sodique (sauf en ce qui concerne la gastrine qui a augmenté 1,5 fois après 4 à 8 semaines).

Pharmacodynamique

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^{er} jour et de 85 % le 7^e jour. Les 1^{er} et 7^e 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.

Les données publiées disponibles suggèrent que le traitement par les inhibiteurs de la pompe à proton doit être cessé 14 avant la mesure du taux de CgA. Ceci permettra aux taux de CgA qui pourraient être très élevés à la suite du traitement par IPP de revenir à la normale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les tests de laboratoire**).

Pharmacocinétique

Absorption : Le pantoprazole est absorbé rapidement après la prise d'un comprimé entérosoluble à 40 mg. La biodisponibilité du pantoprazole pris par voie orale est de 77 % par rapport à celle de la forme i.v. du médicament et elle ne change pas après des prises multiples. Après la prise d'un comprimé à 40 mg, la C_{max} est d'environ 2,5 mcg/mL et le t_{max} , de 2 à 3 heures. L'ASC est d'environ 5 mcg.h/mL. Les aliments n'exercent aucun effet sur l'ASC (biodisponibilité) et sur 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 sont pas liés à la dose.

Métabolisme : Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Le pantoprazole sodique est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Des études menées chez l'humain ont révélé que le pantoprazole ne produisait ni inhibition ni activation du

cytochrome P450 hépatique.

Excrétion : Les métabolites du pantoprazole sont surtout éliminés par le rein (environ 82 %); les métabolites restants sont excrétés dans les fèces. Le métabolite principal dans le sérum ainsi que l'urine est le diméthylpantoprazole sous forme de sulfoconjugué. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole (environ 1 heure).

Le pantoprazole affiche une pharmacocinétique linéaire : l'ASC et la C_{max} , par exemple, augmentent proportionnellement à la dose dans les limites de la plage posologique de 10 mg à 80 mg de pantoprazole après des administrations par voies intraveineuse et orale. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont réputés être indépendants de la dose. Après administration répétée par voie intraveineuse ou orale, l'ASC du pantoprazole était similaire à une dose unique.

Populations particulières et états pathologiques

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

Gériatrie : Chez des volontaires âgés en santé, la clairance sérique totale du pantoprazole sodique après son administration répétée était semblable à celle qui a été observée chez des sujets plus jeunes en santé. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient. En règle générale, la dose quotidienne administrée aux personnes âgées ne doit pas dépasser la dose recommandée.

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

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave accompagnée du syndrome de Zollinger-Ellison, on doit ajuster la dose de pantoprazole en fonction du débit d'acide, et s'en tenir à la plus faible dose efficace.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, les paramètres pharmacocinétiques du pantoprazole sodique étaient semblables à ceux des sujets en santé. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque le pantoprazole sodique est administré à des patients dont la fonction rénale est altérée ou à des patients hémodialysés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION (pantoprazole sodique) est offert en fioles de 15 mL ou 10 mL contenant 40 mg de pantoprazole sous forme de poudre lyophilisée. Disponibles en boîtes de 1, 5, 10 et 20 fioles.

Ingrédient non médicinal : Peut contenir de l'hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

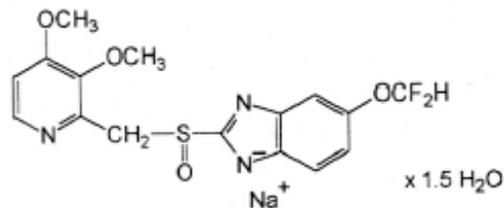
Nom propre : pantoprazole sodium

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

Formule moléculaire : Racémique $C_{16} H_{14} F_2 N_3 NaO_4 S \times 1,5 H_2O$

Masse moléculaire relative : 432,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche ou blanc cassé

Solubilité : Le pantoprazole sodique est facilement soluble dans l'éthanol et l'eau et pratiquement insoluble dans l'hexane.

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

pKa : 3,94 pyridine;
8,23 benzimidazole

Point de fusion : En raison de la dégradation progressive du pantoprazole sodique en présence de chaleur, le point de fusion ne peut être déterminé.

ESSAIS CLINIQUES

Patients atteints de RGO

On a évalué, dans une étude ouverte et contrôlée (résultats comparés à ceux obtenus lors d'études précédentes sur le pantoprazole par voie orale), l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole sodique administré par voie intraveineuse puis orale à des patients chez qui on avait diagnostiqué par endoscopie un reflux gastro-œsophagien modéré ou grave (RGO de stades II et III, selon la classification de Savary-Miller). Les patients ont reçu une dose quotidienne de 40 mg de pantoprazole sodique par voie intraveineuse pendant 5 à 7 jours consécutifs, puis ils ont pris la même dose en comprimé pour une période pouvant aller jusqu'à 8 semaines. Les paramètres d'évaluation de l'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 au tableau 2. L'administration par voie intraveineuse puis orale du pantoprazole sodique à des patients atteints de RGO s'est traduite par un soulagement rapide des symptômes et des taux élevés de guérison.

Chez les patients incapables de prendre un médicament par voie orale, ce régime thérapeutique inhibe la sécrétion d'acide gastrique de façon sûre et fiable et permet de passer de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale, sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose.

Tableau 2 : Résultats sur l'efficacité obtenus chez des patients atteints de RGO modéré à grave (stades II ou III)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	2 semaines	4 semaines	8 semaines
Guérison des lésions œsophagiennes, par protocole (n=98)	Non évaluée	87 %	95 %
Guérison des lésions œsophagiennes, principe de vouloir traiter (n=110)	Non évaluée	77 %	85 %
Soulagement des brûlures d'estomac, par protocole (n=95)	97 %	99 %	Non évaluée
Soulagement de la régurgitation acide, par protocole (n=93)	98 %	98 %	Non évaluée
Soulagement de la douleur à la déglutition, par protocole (n=37)	100 %	100 %	Non évaluée

Patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

Deux études ont été menées pour évaluer les effets pharmacodynamiques du pantoprazole sodique pour injection administré pendant 6 jours à des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison (avec ou sans adénomatose polyendocrinienne de type I). Dans l'une de ces études menée chez 21 patients, un traitement initial par le pantoprazole sodique pour injection a abaissé le débit d'acide à la valeur cible (≤ 10 mEq/h ou ≤ 5 mEq/h chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale) chez tous les patients et a nettement diminué la concentration d'acide et le volume des sécrétions gastriques. Les valeurs cibles ont été atteintes dès la première heure d'administration du médicament.

Dans l'autre étude menée chez 14 patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, on a remplacé un inhibiteur de la pompe à protons administré par voie orale par le pantoprazole sodique pour injection. Le pantoprazole sodique pour injection a maintenu ou amélioré la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique. On peut donc passer d'un IPP administré par voie orale au pantoprazole par voie intraveineuse, tout en conservant la maîtrise du débit d'acide.

Dans les deux études, la sécrétion d'acide basale de 34 patients sur 35 s'est maintenue bien en deçà des valeurs cibles (≤ 10 mEq/h ou ≤ 5 mEq/h chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale) avec une dose quotidienne de 160 mg (80 mg aux 12 heures) ou de 240 mg (120 mg aux 12 heures ou 80 mg aux 8 heures) de pantoprazole sodique pour injection. On n'a observé aucun signe de tolérance, une fois la sécrétion d'acide gastrique maîtrisée. Dans chaque étude, on a adapté la dose aux besoins du patient, mais on a réussi à maîtriser la sécrétion d'acide gastrique chez plus de 80 % des patients avec une dose initiale de 80 mg administrée toutes les 12 heures. Toutes les doses de pantoprazole sodique pour injection ont été bien tolérées au cours de ces études cliniques.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Pharmacodynamique :

En milieu *in vivo*, l'administration de doses à efficacité moyenne (DE_{50}) dont les valeurs variaient entre 0,2 et 2,4 mg/kg de pantoprazole a provoqué une inhibition marquée et prolongée de la sécrétion basique et de la sécrétion d'acide gastrique stimulée chez les rats et les chiens. Outre l'administration de doses uniques, le pantoprazole a fait l'objet d'essais au niveau de l'administration répétée par voie orale (lors d'une pH-métrie de 24 h effectuée chez les chiens sous l'effet d'une stimulation à base de pentagastrine). Malgré le fait qu'une posologie de 1,2 mg/kg n'ait pas provoqué l'augmentation significative du pH la première journée, ce dernier a atteint des taux variant de 4 à 7 après un traitement s'échelonnant sur 5 jours. Cet effet a disparu 18 heures après la dernière administration du médicament. On a remarqué une activité antiulcéreuse provoquée par le pantoprazole dans divers modèles d'ulcères gastriques chez le rat.

Parallèlement à l'inhibition profonde de la sécrétion d'acide gastrique, le pantoprazole a provoqué une augmentation, proportionnelle à la dose administrée, des concentrations sériques de gastrine atteignant 1 000 pg/mL ou plus à partir d'un niveau témoin d'environ 100 pg/mL. L'hypergastrinémie persistante chez les rats après l'administration de doses élevées de pantoprazole a provoqué des transformations hyperplasiques de la muqueuse fundique avec une densité accrue des cellules entérochromaffines. Ces transformations se sont révélées réversibles au cours des périodes de rétablissement sans médicaments.

Lors d'une batterie de tests pharmacologiques standards à doses élevées de médicament, on n'a constaté aucun effet exercé par le pantoprazole sur les systèmes nerveux central et périphérique. Chez des chiens conscients et chez des chats sous anesthésie auxquels on a

administré par voie intraveineuse des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg de pantoprazole, on n'a constaté aucun changement constant du rythme respiratoire, de l'ECG, de l'EEG, de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Des doses supérieures ont donné lieu à des baisses modérées et passagères de la tension artérielle et à des changements variables du rythme cardiaque. On n'a remarqué aucun effet exercé par le pantoprazole sur la fonction rénale ainsi que sur les fonctions autonomes (sécrétions pancréatiques et biliaires, motilité gastro-intestinale et température corporelle).

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

Pharmacocinétique :

Absorption et distribution

Le pantoprazole est rapidement absorbé chez le rat et le chien. On obtient des concentrations sériques maximales dans un délai de 15 à 20 minutes chez le rat et après environ 1 heure chez le chien. La biodisponibilité orale du médicament est de 33 % chez le rat et de 49 % chez le chien. Les expériences par autoradiographie et sur la distribution quantitative dans les tissus ont démontré qu'après l'absorption, le pantoprazole est rapidement réparti aux sites extravasculaires. On a constaté qu'après l'administration du pantoprazole, la radioactivité est d'abord distribuée uniformément dans le sang et dans la plupart des organes. Après 16 heures, le pantoprazole radiomarqué se retrouve principalement dans la paroi stomacale. Après 48 heures, toute la substance radioactive administrée a été excrétée. Le pantoprazole radiomarqué ne pénètre que très faiblement la barrière hématoencéphalique. Sa liaison aux protéines est de 95 % chez le rat et de 86 % chez le chien.

Métabolisme et élimination

Le pantoprazole subit un important métabolisme. L'oxydation et la réduction qui s'opèrent à différents sites de la molécule, auxquelles s'ajoutent les réactions de la phase II (sulfatation et glucuronidation) et leurs différentes combinaisons, provoquent la formation de divers métabolites. Chez le rat et le chien, 29 à 33 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites biliaires/fécaux. Presque aucune molécule mère ne se retrouve dans les excréta.

On a examiné le passage mammoglandulaire et transplacentaire chez le rat à l'aide de pantoprazole radiomarqué. On a remarqué que 0,23 % au plus de la dose administrée est excrétée dans le lait. La substance radioactive pénètre le placenta avec 0,1 à 0,2 % de la dose par g de tissu fœtal la journée suivant l'administration du médicament par voie orale.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacodynamie :

Le pantoprazole est un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique. On en a fait la preuve en utilisant une technique d'aspiration de l'acide gastrique, et en surveillant, de façon continue, le pH intragastrique. Avec la technique d'aspiration, on a aussi démontré que le pantoprazole provoque une réduction, proportionnelle à la dose, du volume d'acide gastrique sécrété.

Tableau 3 : Pourcentage d'inhibition du débit d'acide stimulé par l'administration de pentagastrine (DASP) chez des volontaires en santé après administration de doses uniques de pantoprazole par voie orale, comparé à un placebo, au cours des 4 à 7 heures suivant l'administration de la dose

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

L'administration par voie orale de la dose de 40 mg a provoqué l'inhibition efficace de la sécrétion d'acide gastrique. Le traitement par la dose de 40 mg de pantoprazole était de beaucoup supérieur au traitement type par les inhibiteurs des récepteurs H₂ (300 mg de ranitidine le soir) pour ce qui est du pH moyen sur 24 h et du pH diurne; par contre, il ne l'était pas en ce qui concerne les mesures prises la nuit.

Tableau 4 : Effets liés à un traitement d'une semaine, par voie orale, chez des volontaires en santé, avec un placebo, du pantoprazole (40 mg) administré le matin et un traitement type à base de ranitidine (300 mg) administrée le soir

Plage horaire	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 (diurne)	1,8	4,4*	2,0
22 h-8 h (nocturne)	1,3	3,1	3,7

* p<0,05 vs ranitidine

Une augmentation de la dose unique quotidienne de pantoprazole de 40 mg à 80 mg n'a pas significativement accru le pH moyen sur 24 h.

Tableau 5 : Effets du pantoprazole administré par voie orale à des volontaires en santé sur le pH moyen sur 24 h la 7^e journée (40 mg comparativement à 80 mg).

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

n.s. = non significatif

Par conséquent, l'administration d'une dose unique quotidienne de 40 mg de pantoprazole devrait suffire pour le traitement de la plupart des sujets atteints de maladies acidopeptiques.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de pantoprazole est de 77 %. Les concentrations sériques maximales de pantoprazole sont atteintes en moins de 2,5 h environ après l'administration par voie orale. Après l'administration d'une dose de 40 mg de pantoprazole, on atteint des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 2 mcg/mL et 3 mcg/mL après 2 à 3 heures. Les aliments n'exercent aucun effet sur l'ASC (biodisponibilité) et sur la C_{max} . Cependant, le temps nécessaire à l'atteinte des concentrations sériques maximales augmente légèrement lorsque le médicament est administré avec un petit déjeuner hypercalorifique. Compte tenu de la longue durée de l'effet du pantoprazole, qui excède largement la période au cours de laquelle les concentrations sériques peuvent être mesurées, cette variation observée du t_{max} est jugée sans importance sur le plan clinique.

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

Malgré la demi-vie d'élimination relativement courte du pantoprazole (environ 1 heure), son effet antisécrétoire augmente avec une administration de doses uniques quotidiennes répétées, ce qui démontre ainsi que la durée de l'effet excède largement la demi-vie d'élimination sérique. Cela signifie qu'il n'y a aucune corrélation directe entre les concentrations sériques et l'action pharmacodynamique.

En administrant le pantoprazole le matin plutôt que le soir, on obtient des résultats de beaucoup supérieurs au niveau du pH intragastrique sur 24 h; on devrait donc recommander aux patients de prendre leur médicament le matin. Puisque l'administration du médicament avant le petit déjeuner n'a eu aucun effet sur la C_{max} et l'ASC, qui caractérisent le taux et l'ampleur de l'absorption, il n'est pas nécessaire d'exiger que le pantoprazole soit pris spécifiquement avant ou après le petit déjeuner.

Le pantoprazole subit une transformation métabolique dans le foie, principalement par l'isoenzyme CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Environ 82 % de la dose administrée par voie orale est éliminée par les reins et le reste dans les fèces. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des sulfoconjugués formés à la suite d'une déméthylation au niveau de la fraction de la pyridine, où le groupe sulfoxyde est soit retenu (M2, métabolite principal), soit oxydé à

l'état de sulfone (M1), ou réduit à l'état de sulfure (M3). On retrouve aussi ces métabolites dans l'urine (M2, métabolite principal). On note aussi la présence de conjugués avec de l'acide glucuronique dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë chez la souris ont révélé que les valeurs de la dose létale moyenne (DL₅₀) du pantoprazole se situaient aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration par voie intraveineuse et autour de 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration par voie orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes étaient d'environ 250 mg/kg pour l'administration par voie intraveineuse et supérieures à 1 000 mg/kg pour l'administration par voie orale.

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur le B8810-044, le principal produit de dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de DL₅₀ chez la souris (119 à 167 mg/kg) et chez le rat (73 à 82 mg/kg) étaient inférieures à celles du pantoprazole lui-même après l'injection intraveineuse, mais les symptômes toxiques s'apparentaient à ceux observés pour le médicament. On a aussi effectué une étude chez le rat sur l'administration de doses répétées de ce produit de dégradation par voie intraveineuse pendant 4 semaines. On a administré 5 et 25 mg de B8810-044/kg aux rats, tandis qu'on administrait 25 mg/kg de pantoprazole au groupe témoin. On a observé des fibrillations musculaires immédiatement après avoir injecté 25 mg/kg de produit de dégradation aux rats, mais ces symptômes étaient absents chez les animaux traités avec du pantoprazole. Les composés étaient toutefois comparables à tous les autres niveaux.

Tableau 6 : Études sur la toxicité aiguë du pantoprazole

ESPÈCES	SEXE	VOIE	ca, LD ₅₀ * (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

* Les doses se rapportent à la quantité de sel sodique administrée dans la solution

** Sel sodique sous forme de poudre sèche dans les gélules

On a observé des symptômes semblables après l'administration de doses létales par voie orale ou intraveineuse chez le rat ou chez la souris (les animaux étaient moins actifs et atteints d'ataxie, d'hypothermie et de prostration). Les animaux qui ont survécu se sont rétablis sans incident. Chez des chiens ayant reçu des doses létales par voie orale, on a

observé des cas de ptialisme, de tremblements, de léthargie, de prostration et de coma, avant que la mort ne s'ensuive le lendemain. Lors de l'administration de doses sublétales par voies orale et intraveineuse, on a constaté de l'ataxie, des tremblements et un décubitus ventral, mais les survivants se sont rapidement rétablis et semblaient tout à fait normaux à la fin de la période d'observation de 2 semaines.

Tolérance locale

Des études sur la tolérance locale du lyophilisat de pantoprazole après l'administration d'une injection unique intraveineuse, paraveineuse ou intra-artérielle chez le lapin ou après une injection intramusculaire unique chez le rat, n'ont montré aucune manifestation de toxicité. Des études d'irritation avec administration d'une dose unique chez les lapins ont montré des résultats comparables entre les préparations par voie i.v. avec et sans éthylène-diamine-tétracétate disodique dihydrate.

Toxicité chronique

Les doses quotidiennes de pantoprazole administrées par voie orale aux rats SD dans les études d'une durée de 1 mois sur les doses répétées étaient de 1, 5, 20 et 500 mg/kg, tandis que celles d'une durée de 6 mois étaient de 0,8, 4, 16 et 320 mg/kg; les doses administrées par voie intraveineuse au cours de l'étude de 1 mois chez le rat étaient de 1, 5 et 30 mg/kg.

Une étude de 12 mois sur la toxicité de doses quotidiennes de 5, de 50 et de 300 mg/kg administrées par voie orale chez le rat SD a été menée. Les doses administrées par voie orale lors de l'étude de 1 mois chez le chien (beagle) étaient de 7,5, 15, 30 et 100 mg/kg, tandis que celles de l'étude de 6 mois étaient de 5, 15, 30 et 60 mg/kg. Au cours de l'étude de 12 mois sur les doses administrées par voie orale chez le chien, les doses quotidiennes étaient de 2,5, 15 et 60 mg/kg.

On a remarqué la présence d'hypergastrinémie proportionnelle à la dose dans le cas de toutes les doses analysées dans les études précitées, mais cet état disparaissait lorsque le traitement cessait. Les effets médicamenteux sur l'estomac comprenaient la hausse du poids de l'estomac et des changements morphologiques au niveau de la muqueuse. Après l'administration par voie intraveineuse, le seul changement morphologique observé dans l'estomac du rat était une augmentation de l'incidence des cellules principales éosinophiles dans l'estomac glandulaire. Au cours de l'étude de 6 mois chez le rat, on a constaté des hausses du poids de l'estomac et quelques transformations cellulaires avec toutes les doses administrées. L'étude de 1 mois chez le rat a révélé des modifications gastriques avec la dose de 5 mg/kg, mais n'en a révélé aucune pour celle de 1 mg/kg. Chez le chien, on a remarqué une hausse du poids de l'estomac avec toutes les doses étudiées. On a constaté que les doses de 7,5 ou de 5 mg/kg administrées par voie orale au cours des études de 1 et de 6 mois chez le chien n'ont provoqué aucune modification des cellules gastriques. Chez les deux espèces, la plupart des effets gastriques disparaissaient après une période de rétablissement de 4 ou de 8 semaines. On estime que l'hypergastrinémie et les modifications gastriques découlaient de l'action pharmacologique du composé, notamment l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion d'acide.

Les effets médicamenteux sur l'estomac comprenaient la hausse du poids de l'estomac et des changements morphologiques au niveau de la muqueuse. Après l'administration par voie intraveineuse, le seul changement morphologique observé dans l'estomac du rat était une augmentation de l'incidence des cellules principales éosinophiles dans l'estomac glandulaire. Au cours de l'étude de 6 mois chez le rat, on a constaté des hausses du poids de l'estomac et quelques transformations cellulaires avec toutes les doses administrées. L'étude de 1 mois chez le rat a révélé des modifications gastriques avec la dose de 5 mg/kg, mais n'en a révélé aucune pour celle de 1 mg/kg. Chez le chien, on a remarqué une hausse du poids de l'estomac avec toutes les doses étudiées. On a constaté que les doses de 7,5 ou de 5 mg/kg administrées par voie orale au cours des études de 1 et de 6 mois chez le chien n'ont provoqué aucune modification des cellules gastriques. Chez les deux espèces, la plupart des effets disparaissaient après une période de rétablissement de 4 ou de 8 semaines. On estime que l'hypergastrinémie et les modifications gastriques découlaient de l'action pharmacologique du composé, notamment l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion d'acide.

On juge que l'augmentation du poids du foie constatée au cours des expériences sur le rat résultait de l'activation des systèmes hépatiques qui métabolisent le médicament et était associée à l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire dans les études de 6 mois avec une dose de 320 mg/kg et après 12 mois de traitement avec des doses de 50 et 300 mg/kg. Pendant l'étude de 6 mois sur l'administration de doses de 16 et de 500 mg/kg à des rats, on a aussi observé une hausse du poids du foie chez les mâles, mais aucune durant l'étude de 1 mois sur l'administration d'une dose de 20 mg/kg. On a noté une augmentation du poids du foie chez les chiens mâles appartenant à tous les groupes traités dans le cadre de l'étude de 1 mois, tandis que cette augmentation n'a été observée, dans cette étude, que chez les femelles recevant une dose de 100 mg/kg. Après l'administration de 30 ou de 60 mg/kg pendant une période de 6 mois, le poids du foie des mâles et des femelles avait augmenté, contrairement au groupe recevant une dose de 15 mg/kg. Dans l'étude de 12 mois, le poids du foie n'a augmenté que chez les chiennes ayant reçu une dose de 60 mg/kg. On n'a observé aucune lésion hépatique en rapport avec l'augmentation du poids du foie dans les études sur les chiens. Chez ces derniers, l'augmentation du poids du foie a été attribuée à l'activation des systèmes hépatiques qui métabolisent les médicaments, au même titre que chez les rats.

L'activation thyroïdienne observée au cours des études sur les animaux est attribuable au métabolisme rapide des hormones thyroïdiennes du foie et a été décrite de façon semblable avec d'autres médicaments. Le poids de la glande thyroïde des rats mâles et femelles a augmenté au cours de l'étude de 1 mois sur l'administration d'une dose de 500 mg/kg chez le rat et au cours de l'étude de 6 mois sur l'administration d'une dose de 320 mg/kg. On a remarqué de l'hypertrophie cellulaire de la vésicule thyroïdienne chez les femelles recevant ces doses, chez les rats auxquels on a administré des doses de 50 et de 300 mg/kg dans le cadre de l'étude de 12 mois et chez quelques femelles recevant des doses de 16 mg/kg au cours de l'étude de 6 mois. On n'a remarqué aucun effet sur la glande thyroïde des rats auxquels on a administré, par voie orale, des doses égales ou inférieures à 5 mg/kg et ce, même après 1 an. Chez le chien, aucun effet sur la glande thyroïde n'a été observé après 4 semaines. On n'a constaté, après 6 mois, que de légères augmentations du poids de la glande thyroïde, mais celles-ci n'étaient pas liées à la dose

après 6 mois; aucune transformation histologique n'a été observée. Au cours de l'étude de 12 mois, le poids relatif de la glande thyroïde chez le groupe recevant la dose de 60 mg/kg n'était que légèrement supérieur à celui de la glande thyroïde des chiens témoins; des changements n'ont été décelés sur le plan histologique que chez quelques animaux auxquels on administrait des doses inférieures à 15 et à 60 mg/kg. Les changements étaient réversibles chez les deux espèces.

On a observé l'augmentation des valeurs de cholestérolémie chez tous les groupes des études de 6 et 12 mois sur le chien et chez tous les groupes de l'étude de 12 mois sur le rat. Les augmentations étaient légères et réversibles après arrêt du traitement.

Au cours des études sur le chien, les doses de pantoprazole, administrées par voie orale, égales ou supérieures à 15 mg/kg, ont provoqué de l'œdème pulmonaire transitoire chez un pourcentage de chiens naïfs durant la première semaine d'administration du médicament. L'œdème pulmonaire a causé la mort de quelques chiens à la suite de l'administration répétée, par voie orale, de doses égales ou supérieures à 15 mg/kg. Tout semble indiquer que la toxicité pulmonaire est attribuable à un métabolite du thiol qu'on ne retrouve pas chez l'être humain. On n'a observé aucune manifestation d'œdème pulmonaire chez les chiens auxquels on a administré par voie orale la dose de 7,5 mg/kg, ou lorsqu'on leur a administré quotidiennement la dose de 60 mg/kg par voie orale pendant une période de 6 ou 12 mois après avoir progressivement augmenté la dose pendant une semaine.

Action carcinogène

Trois études sur l'action carcinogène ont été effectuées :

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

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

Dans le cadre de la première étude de 2 ans menée sur l'action carcinogène chez le rat, qui correspond à un traitement à vie pour les rats, on a décelé des néoplasmes neuroendocriniens dans l'estomac des mâles auxquels on a administré des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour et chez les femelles auxquelles on a administré des doses égales ou supérieures à 0,5 mg/kg/jour. Des tumeurs ne sont apparues qu'à une période tardive de la vie des animaux (seulement après 17 mois de traitement), tandis qu'on n'a décelé aucune tumeur chez les rats auxquels on a administré une dose encore plus élevée pendant 1 an. Le mécanisme déclenchant le développement de carcinoïdes gastriques par des benzimidazoles de substitution a fait l'objet d'une étude approfondie, et on estime qu'il est attribuable aux concentrations sériques élevées de gastrine observées chez le rat au cours d'un traitement prolongé. Dans le cadre de la deuxième étude menée sur l'action carcinogène chez le rat, on a décelé des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac de tous les groupes de femelles traitées et dans les groupes de mâles auxquels on a administré des doses de 15 et 50 mg/kg.

On n'a observé aucun néoplasme des cellules ECL dans les études sur l'action carcinogène chez la souris (24 mois), ni dans les études prolongées chez le chien. Au cours des études cliniques où l'on a administré des doses allant jusqu'à 80 mg de pantoprazole, la densité des cellules ECL est demeurée quasiment la même.

L'étude microscopique des tissus du rat et de la souris (première étude sur l'action carcinogène) a révélé un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. Dans l'étude sur le rat, on a constaté une augmentation de la fréquence de manifestation des tumeurs bénignes chez les groupes recevant des doses de 50 et de 200 mg/kg; les cas de carcinomes hépatocellulaires se sont accrus chez les mâles et les femelles du groupe recevant la dose de 200 mg/kg. On a remarqué une fréquence légèrement plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles recevant la dose de 150 mg/kg que chez l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. D'autres transformations de la morphologie hépatique ont aussi été décelées. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec des doses plus élevées, et la nécrose hépatocellulaire s'est accrue avec l'administration de la dose la plus élevée pendant les études sur le rat et la souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez la souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles recevant la dose de 150 mg/kg correspondait à la plage des témoins historiques de ce groupe. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats recevant la dose de 50 mg/kg et chez les rats mâles recevant la dose de 200 mg/kg se situait aussi dans les limites observées chez les témoins historiques du rat. Ces tumeurs sont apparues tard dans la vie des animaux et elles étaient, pour la plupart, bénignes. Le mécanisme non génotoxique associé à la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs, résultant d'un traitement prolongé au pantoprazole, est associé à l'induction enzymatique menant à l'hépatomégalie et à l'hypertrophie centrolobulaire et se caractérise par de rares cas de tumeurs attribuables uniquement à l'administration de doses élevées. Étant donné que l'action du pantoprazole est semblable à celle du phénobarbital, en provoquant de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire réversible et de l'induction enzymatique au cours des études de courte durée, il est probable que le mécanisme d'action responsable de l'induction des tumeurs hépatiques observées durant les études à long terme sur les rongeurs soit aussi identique. La présence de tumeurs hépatocellulaires chez des rongeurs ayant reçu des doses élevées n'indique pas

un risque d'action carcinogène chez l'être humain.

On a observé une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde chez des rats ayant reçu la dose de 200 mg/kg/jour de pantoprazole. La fréquence de ces tumeurs correspondait à la fréquence historique observée chez des témoins de ce groupe. Aucun néoplasme thyroïdien n'a été constaté au cours de l'étude de 12 mois. La dose sans effet pour les rats et les rates est de 50 mg/kg, ce qui équivaut à 100 fois la dose la plus couramment employée chez les humains (c.-à-d. 40 mg). L'effet du pantoprazole sur la thyroïde est consécutif aux effets sur l'induction enzymatique du foie qui entraînent la stimulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. Conséquemment, la production de thyrotropine (TSH) augmente et produit un effet trophique sur la glande thyroïde. Des études cliniques révèlent que l'être humain ne subit aucune induction enzymatique du foie et aucune modification des paramètres hormonaux de la glande thyroïde à la suite de l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole.

Les tumeurs que provoque le pantoprazole chez le rat et la souris résultaient de mécanismes non génotoxiques qui ne s'appliquent pas à l'être humain. Les tumeurs ont été provoquées chez des rongeurs auxquels on a administré des doses les soumettant à une exposition supérieure à celle que subit l'être humain soumis à un traitement thérapeutique. Selon les données pharmacocinétiques, l'exposition au pantoprazole chez les rats ayant reçu la dose de 200 mg/kg était 22,5 fois plus élevée que celle observée chez les personnes auxquelles on a administré, par voie orale, des doses de 40 mg. Chez des souris ayant reçu la dose de 150 mg/kg, l'exposition au pantoprazole était 2,5 fois plus élevée que celle observée chez l'être humain.

Action mutagène

Le pantoprazole a fait l'objet de plusieurs études sur le pouvoir mutagène : le pantoprazole s'est avéré négatif lors du test d'Ames, d'une analyse *in vivo* des anomalies chromosomiques de la moelle chez le rat, d'un test de lymphome chez la souris, de deux tests *in vitro* de mutation génétique des cellules ovariennes chez les hamsters chinois et lors de deux tests *in vivo* du micronoyau chez la souris. Le pantoprazole s'est avéré positif lors de trois analyses sur quatre *in vitro*, sur les anomalies chromosomiques au niveau des lymphocytes humains. Les tests *in vitro* ont été menés en la présence et en l'absence d'activation métabolique. Le pouvoir d'induction du pantoprazole, de la synthèse de réparation de l'ADN s'est avéré négatif, lors d'une analyse *in vitro* sur des hépatocytes de rat. De plus, une analyse de liaison covalente à l'ADN de foie de rats n'a mis en évidence aucune liaison biologiquement pertinente du pantoprazole à l'ADN.

De plus, on a effectué, *in vitro*, deux analyses de la transformation cellulaire à l'aide de différents types de cellules pour faciliter l'interprétation des études sur l'action carcinogène chez les rongeurs; le pantoprazole n'a pas favorisé la transformation morphologique des types de cellules utilisées dans l'une ou l'autre de ces études.

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

Reproduction et tératologie

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

Chez le rat mâle, le traitement avec des doses de pantoprazole allant jusqu'à 500 mg/kg/jour per os pendant 127 jours n'a eu aucun effet sur la fécondité. Chez la rate gravide, le traitement a provoqué des effets fœtotoxiques proportionnels à la dose : une augmentation des décès prénataux et postnataux (450 mg/kg/jour), la diminution du poids du fœtus, le retard de l'ossification squelettique (150 mg/kg/jour) ainsi que la réduction du poids du raton (15 mg/kg/jour). La toxicité d'une dose élevée de pantoprazole pour la mère ou le passage transplacentaire du pantoprazole, ou les deux, pourrait expliquer ces résultats.

On a étudié la pénétration du médicament dans le placenta chez la rate et on a constaté qu'elle augmentait lorsque la grossesse était avancée. Conséquemment, la concentration du pantoprazole augmente peu avant la naissance, et ce, peu importe la façon dont il est administré.

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

RÉFÉRENCES

1. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., Bliesath H., Brod I., Klotz U., Huber R., Steinijans 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⁺, K⁺-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, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Internal J Clin Pharmacol Therap*; 1996;34:185-194.
7. 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.
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⁺,K⁺-ATPase inhibitor BY1023/SK&F96022 - inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man; Aliment. Pharmacol. Therap. 1990a; 4:239-245.
18. Simon B., Müller P., Hartmann M., Bliesath H., Lühmann R., Huber R., Bohnenkamp W., Wurst W.; Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics following single and repeated intravenous administration of the gastric H⁺,K⁺-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers; Z. Gastroenterol. 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 produit PANTO IV (pantoprazole sodique pour injection) 40 mg/fiole par Takeda Canada Inc. (Numéro de contrôle : 213785); Date de révision : le 26 mars 2019

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION
40 mg de pantoprazole/fiole
(sous forme de pantoprazole sodique)
Poudre lyophilisée stérile
BP / Norme maison

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION.

Pourquoi PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est-il utilisé?

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est utilisé pour traiter les troubles d'estomac liés à l'acide gastrique. Ces troubles comprennent les suivants :

- **Œsophagite avec reflux.**
Il s'agit d'une grave forme de brûlures d'estomac.
- **Troubles d'hypersécrétion pathologiques (p. ex. le syndrome de Zollinger-Ellison).**
Il s'agit de troubles qui amènent l'estomac à produire de grandes quantités d'acide.

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est administré :

- Essentiellement en milieu hospitalier;
- Aux patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale;
- À court terme (jusqu'à 7 jours).

Comment PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION agit-il?

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est un inhibiteur de la pompe à protons. Il réduit la quantité d'acide produite par votre estomac. En réduisant l'acide gastrique, PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION diminue les symptômes (p. ex. brûlures d'estomac).

Quels sont les ingrédients de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION?

Ingrédient médicinal : pantoprazole sodique.

Ingrédient non médicinal : Peut contenir de l'hydroxyde de sodium.

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Poudre pour injection. 40 mg de pantoprazole par fiole

Votre médecin pourrait vous prescrire des comprimés (appelés comprimés de pantoprazole sodique) dès que vous pouvez à nouveau prendre des médicaments par voie orale.

NE PRENEZ PAS PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION si :

- Vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION?**)
- Vous prenez la rilpivirine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez d'autres médicaments (voir **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION**).
- si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir.
- si vous allaitez ou projetez de le faire. On a trouvé du pantoprazole dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre médecin.
- de tout problème passé concernant votre taux sanguin de zinc;
- si vous présentez les effets suivants :
 - une diarrhée grave ou persistante;
 - des vomissements récurrents;
 - des vomissements sanglants;
 - des selles noirâtres;
 - de la fatigue (anémie);
 - de la difficulté à avaler;
- si vous présentez un faible taux de magnésium dans l'organisme, ce qui peut provoquer les symptômes suivants :
 - des palpitations;
 - des étourdissements; des convulsions;
 - des crampes, des secousses ou des 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 l'affection dont vous êtes atteint, votre médecin peut vous dire d'utiliser ce type de médicament (inhibiteur de la pompe à protons) pendant une période plus longue.

L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons pendant de longues périodes (tous les jours pendant un an ou plus) peut accroître le risque de subir une fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre médecin.

L'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la pompe à protons peut nuire à l'absorption de la vitamine B₁₂ provenant de l'alimentation. Cette malabsorption peut entraîner une carence en vitamine B₁₂ dans votre organisme. Parlez-en avec votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION :

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

Comment prendre PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION :

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION sera administré par votre médecin ou par un membre du personnel infirmier.

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION selon l'affection dont vous êtes atteint.

Les doses recommandées sont les suivantes :

Affection	Dose chez l'adulte	Fréquence
Cesophagite avec reflux	40 mg	Une fois par jour
Troubles d'hypersécrétion. Ces troubles comprennent le syndrome de Zollinger-Ellison.	80 mg	Toutes les 12 heures

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous croyez qu'une dose a été oubliée par le médecin ou par un membre du personnel infirmier.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION?

Comme tous les médicaments, PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires associés à PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION ont été généralement bénins et n'ont pas duré longtemps. La liste d'effets secondaires ci-dessous ne comprend pas tous ceux susceptibles de survenir pendant la prise de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- maux de tête
- diarrhée
- nausées, vomissements
- malaise général à l'estomac

Les effets secondaires moins fréquents sont les suivants :

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

Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- apparition ou aggravation d'une douleur articulaire
- éruption cutanée sur les joues ou les bras, qui s'aggrave lorsqu'elle est exposée au soleil

Vos symptômes pourraient s'aggraver après l'arrêt de la prise de votre médicament, car la production d'acide de votre estomac pourrait augmenter.

Effets secondaires graves, leur fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE Troubles de la vue. La plupart des cas signalés ne sont pas sévères.			√
CAS ISOLÉS Atteinte hépatique. Les symptômes incluent une coloration jaunâtre de la peau et des yeux.			√
Réactions cutanées graves. Les symptômes incluent une éruption cutanée étendue, des démangeaisons ou de l'urticaire, la desquamation de la peau et des ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			√
Atrophie musculaire			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i> . Les symptômes incluent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante) de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale.			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le professionnel de la santé conservera le produit de la façon appropriée (entre 15 °C et 30 °C et à l'abri de la lumière). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit qui est rédigée pour les professionnels de la santé et qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (www.gmprx.com) ou en appelant au 416-444-4467.

Ce feuillet a été préparé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Date de révision : Le 17 novembre 2020