

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION

Pantoprazole sous forme de poudre stérile lyophilisée

40 mg de pantoprazole par fiole
(comme pantoprazole sodique)

Norme fabricant

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de révision : 10 juillet 2023

N° de contrôle : 268011

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	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	33

Pr PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION

Poudre stérile lyophilisée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection / 40 mg de pantoprazole (pantoprazole sodique)	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION (pantoprazole sodique pour injection) 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 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 du patient. 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 été établies.

CONTRE-INDICATIONS

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION 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, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

L'administration concomitante de pantoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En présence de tout symptôme alarmant (ex. : perte de poids significative et non intentionnelle, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou méléna) et lorsqu'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne avant d'amorcer le traitement avec le PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION, car un traitement avec le pantoprazole sodique pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic. D'autres examens doivent être effectués si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

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 suggèrent 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 et ainsi prolonger sa présence dans le sang, ce qui peut entraîner des effets toxiques causés par le méthotrexate. Une interruption temporaire du traitement par l'IPP peut être envisagée chez certains patients recevant des doses élevées de méthotrexate.

Fractures

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

ostéoporotiques devraient être traités conformément aux directives de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES)

Carcinogenèse et mutagenèse

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

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

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 des médicaments antirétroviraux

Des interactions entre les IPP et certains médicaments antirétroviraux ont été signalées. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes possibles sont liés au CYP2C19.

Rilpivirine

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

Atazanavir et nelfinavir

L'administration concomitante de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir, au nelfinavir et à la rilpivirine (voir la monographie des produits suivants : REYATAZ[®] et VIRACEPT[®]).

Si l'administration concomitante de pantoprazole et d'atazanavir est jugée indispensable, on recommande d'assurer une surveillance clinique étroite et d'administrer une dose de 400 mg d'atazanavir en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de REYATAZ[®]).

Saquinavir

Il faut faire preuve de prudence lorsque PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. La surveillance de l'apparition de

toxicités possibles liées au saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation du taux de triglycérides, une thrombose veineuse profonde et un allongement de l'intervalle QT, est recommandée. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée en tenant compte de l'innocuité chez chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE®).

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 au développement d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Chez les patients accusant une hépatopathie grave, la dose quotidienne de pantoprazole ne doit 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. Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques.

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).

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 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. Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration du pantoprazole à des femmes enceintes n'a pas fait l'objet d'études convenables ou bien contrôlées. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. On ne doit administrer le PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION aux femmes enceintes que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Voir REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE.

Femmes qui allaitent : Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. 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 DÉTAILLÉE. 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 reçoivent 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 à 7 jours) ne pouvant être exclu) signalés dans 4 études cliniques contrôlées (N=407)

Troubles gastro-intestinaux	
Malaises généraux tels que douleur abdominale, crampes, ballonnements et inconfort	1,97 %
Constipation	1,22 %
Diarrhée	1,97 %
Selles molles/liquides	1,72 %
Nausées/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 site d'injection	
Réactions au site d'injection (inflammation, ecchymoses)	1,22 %
Troubles 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 entre 160 et 240 mg), ont été signalés le plus fréquemment, à savoir douleur abdominale, augmentation de la toux, constipation, diarrhée, céphalée, réactions au site d'injection, tachycardie, altération gustative et secousses musculaires.

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, hyponatrémie, hypomagnésémie, lésion hépatocellulaire; ictère, insuffisance hépatocellulaire, hallucination, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants). Hypokinésie, neuropathie optique ischémique antérieure, pancréatite, augmentation de la salivation, pancytopenie, 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 après la commercialisation du produit (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, 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, oedème périphérique, gynécomastie, hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique), hausse du taux de bilirubine, dépression (et toute aggravation), dysgueusie.

Très rare : thrombocytopénie, pancytopenie, leucopénie, 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 (ex. : le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

Interactions médicament-médicament

Le pantoprazole sodique n'interagit pas 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 éthynyl estradiol) ou 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 qui sont traités avec des anticoagulants de type coumarine, 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 de pantoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Atazanavir

L'administration concomitante de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ[®]).

Nelfinavir

L'administration concomitante de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT®).

Saquinavir

La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de pantoprazole et de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE®).

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

Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture n'influe pas sur la pharmacocinétique (ASC et C_{max}) du pantoprazole sodique. Voir PHARMACOLOGIE HUMAINE.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

On a signalé des cas de résultats faussement positifs obtenus lors d'analyses d'urine pour le dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) chez des patients qui reçoivent 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 doit 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 pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients doivent passer à un traitement avec le pantoprazole sodique en comprimés dès que c'est possible. On doit 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'utilisation de pantoprazole sodique pour injection n'est pas associée à des effets de tolérance.

Posologie recommandée et modification posologique

Césophagite par reflux

La posologie recommandée de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION chez les patients adultes atteints d'œsophagite par reflux est de 40 mg de pantoprazole par jour, administrée par injection intraveineuse lente 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, administrés 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

Important : On peut utiliser des sacs à perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) pour la préparation de la perfusion intraveineuse. On a observé des incompatibilités lorsque le pantoprazole était reconstitué dans des sacs à perfusion en copolymère d'éthylène et de propylène. Ces sacs ne peuvent donc pas être utilisés lors de la préparation de la perfusion intraveineuse de pantoprazole.

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 qui peut être administrée par injection lente sur une période de 2 à 5 minutes.

Une fois préparée, la solution reconstituée (prête à utiliser) pour l'injection intraveineuse doit être utilisée dans les 6 heures suivant la ponction initiale de la fiole.

Produit de reconstitution	Administrer dans les :
Chlorure de sodium USP à 0,9 %	6 heures

Perfusion intraveineuse de 40 mg : Préparer l'injection intraveineuse de 40 mg comme ci-dessus. La solution prête à utiliser doit ensuite être diluée avec 90 mL de Chlorure de sodium injection USP 0,9 % ou 90 mL de Dextrose injection USP 5 %. On obtient ainsi une concentration de 0,4 mg/mL de pantoprazole qui peut être administrée par perfusion sur une période de 15 minutes.

Perfusion intraveineuse de 80 mg : Deux fioles de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION sont nécessaires. Chaque fiole doit être reconstituée avec 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium. Le contenu des deux fioles doit ensuite être dilué ensemble

avec 80 mL de Chlorure de sodium injection USP 0,9 % ou 80 mL de Dextrose injection 5 %. On obtient ainsi une concentration de 0,8 mg/mL de pantoprazole qui peut être administrée par perfusion sur une période de 15 minutes.

Après la préparation, la solution reconstituée (prête à utiliser) ou la solution diluée pour perfusion intraveineuse doit être utilisée dans un délai de 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon. Comme pour toutes les solutions pour usage parentérale, la solution reconstituée ou la solution diluée doivent être examinées pour tout changement de la couleur, précipité, solution trouble ou fuite. Jeter toute portion inutilisée.

Reconstitution

Produits parentéraux :

On ne doit pas administrer, par la même tubulure, le PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION en concomitance avec d'autres solutions intraveineuses; il est recommandé d'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 injection USP 0,9 % ou de Dextrose injection USP 5 %.

Injection intraveineuse de 40 mg :

Chlorure de sodium injection USP 0,9 %

Volume de la fiole (mL)	Volume de diluant (mL) à être ajouté à la fiole	Volume approximatif disponible (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) Chlorure de sodium injection USP 0,9 %

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

- 2) Dextrose injection USP 5 %

Volume de solution prête à utiliser (mL)	Volume de diluant (mL)	Volume approximatif disponible (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 Chlorure de sodium injection USP 0,9 % ou 90 mL de Dextrose injection USP 5 %.

Perfusion intraveineuse de 80 mg :

Deux fioles de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION sont requises. Chaque fiole doit être reconstituée avec 10 mL de solution physiologique de sodium.

- 1) Chlorure de sodium injection USP 0,9 %

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

- 2) Dextrose injection USP 5 %

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

Pour la perfusion intraveineuse de 80 mg, les deux solutions prêtes à utiliser doivent ensuite être diluées avec 80 mL de Chlorure de sodium injection USP 0,9 % ou 80 mL de Dextrose injection 5 %.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose suspectée, contactez votre centre antipoison régional.

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 de 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est un inhibiteur spécifique de l'enzyme

gastrique H^+, K^+ -ATPase (la pompe à protons) qui est responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac.

Le pantoprazole sodique est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans l'environnement acide des cellules pariétales après l'absorption. Le pantoprazole sodique est ensuite converti à sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe sélectivement à la région de translocation des protons de l'enzyme à l' H^+, K^+ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée d'une façon proportionnelle à la dose. Le pantoprazole sodique agit dans un milieu acide ($pH < 3$) et se trouve généralement inactif à un pH plus élevé. Il exerce ses effets pharmacologiques et thérapeutiques au niveau des cellules pariétales sécrétrices d'acide. 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 avec 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 avec le pantoprazole sodique (sauf en ce qui concerne la gastrine qui a augmenté de 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 résultats des études publiées suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être interrompus 14 jours avant les mesures de CgA. Cela permet aux niveaux de CgA qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir à la plage de référence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les tests de laboratoire

Pharmacocinétique

Absorption : Le pantoprazole est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entérosoluble de 40 mg. Comparativement à la forme IV du médicament, la biodisponibilité du pantoprazole sodique par voie orale est de 77 % et ne change pas après plusieurs doses. Après une dose orale de 40 mg, la C_{max} est d'environ 2,5 mcg/mL avec un t_{max} de 2 à 3 heures. L'aire sous la courbe (ASC) est d'environ 5 mcg·h/mL. La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C_{max} .

Distribution : Le pantoprazole se lie à 98 % aux protéines sériques. La demi-vie d'élimination, la

clairance et le volume de distribution sont indépendants de la dose.

Métabolisme : Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Le pantoprazole sodique est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Des études avec le pantoprazole chez les humains n'ont pas révélé d'inhibition ou d'activation du cytochrome P450 dans le foie.

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, par exemple, l'ASC et la C_{max} augmentent en proportion avec la dose dans les limites de l'éventail posologique de 10 à 80 mg après les administrations IV et orale. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont considérés comme étant indépendants de la dose. Après l'administration répétée de pantoprazole par voie IV ou orale, l'ASC était semblable à celle d'une dose unique.

Populations particulières et états pathologiques

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

Gériatrie : 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 les patients atteints de cirrhose du foie, comparativement aux sujets en santé, la demi-vie a augmenté à entre 7 et 9 h, l'ASC s'est accrue d'un facteur de 5 à 7 et la C_{max} , d'un facteur de 1,5. De même, suivant l'administration d'une dose de 20 mg, l'ASC s'est accrue d'un facteur de 5,5 et la C_{max} d'un facteur de 1,3 chez les patients atteints de cirrhose grave du foie comparativement aux sujets en santé. Étant donnée la pharmacocinétique linéaire du pantoprazole, il y a augmentation de l'ASC par un facteur de 2,75 chez les patients atteints de cirrhose grave du foie après l'administration d'une dose de 20 mg, par comparaison aux volontaires 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'insuffisance rénale grave, les paramètres pharmacocinétiques du pantoprazole sodique étaient similaires à ceux notés chez les sujets en santé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux ou chez les patients

sous hémodialyse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. La solution reconstituée (prête à utiliser) ou la solution rediluée pour perfusion intraveineuse doivent être utilisées dans les 6 heures suivant la première utilisation.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION est disponible en fioles de 15 mL contenant 40 mg de pantoprazole (45,11 mg de pantoprazole sodique sesquihydrate) sous forme de poudre lyophilisée. Disponible en boîtes de 10 fioles de 15 mL.

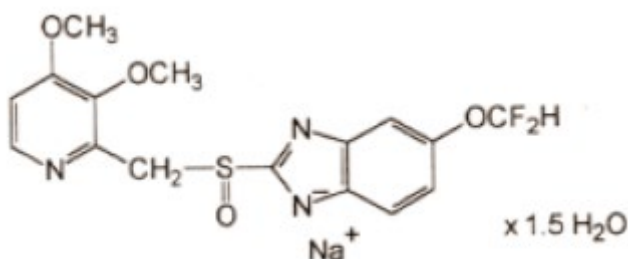
Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

- Nom propre :** pantoprazole sodique
- Nom chimique :** sesquihydrate sodique de [5-(difluorométhoxy)-2-[(3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)-méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole
- Formule moléculaire :** Racémique C₁₆ H₁₄ F₂ N₃ NaO₄ S × 1.5 H₂ O
- Masse moléculaire :** 432,4 g/mol
- Formule développée :**



Propriétés physicochimiques :

- Aspect physique :** Poudre blanche à presque blanche.
- Solubilité :** Le pantoprazole sodique est librement soluble dans l'éthanol et l'eau et pratiquement insoluble dans l'hexane.
- pH :** Solution aqueuse 1 % : 10,05
Solution aqueuse 10 % : 10,85
- pKa :** 3,94 pyridine; 8,23 benzimidazole
- 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 a mené à 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 le changement d'administration entre voie intraveineuse et voie orale, sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose.

Tableau 2 : Résultats sur l'efficacité obtenus chez les patients atteints de RGO modéré ou 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 évalué
Soulagement de la régurgitation acide, par protocole (N = 93)	98 %	98 %	Non évalué
Soulagement de la douleur à la déglutition, par protocole (N = 37)	100 %	100 %	Non évalué

Patients atteints du syndrome 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 et sans adénomatose polyendocrinienne de type I). Dans l'une de ces études menée chez 21 patients, un traitement initial avec 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 dans 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. Ce dernier a maintenu ou amélioré la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique. On peut donc passer d'un inhibiteur de la pompe à protons administré par voie orale au pantoprazole pour injection, 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 aux 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

In vivo, l'administration de doses moyennes d'efficacité (DE50) 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 anti-ulcéreuse provoquée par le pantoprazole dans divers modèles d'ulcères gastriques chez le rat.

Parallèlement à l'inhibition profonde de la sécrétion acide gastrique, le pantoprazole a provoqué une augmentation des concentrations sériques de gastrine reliée à la dose, jusqu'à des valeurs de plus de 1000 pg/mL à partir d'un niveau témoin d'environ 100 pg/mL. L'hypergastrinémie persistante chez les rats suite à des doses élevées de pantoprazole a donné lieu à des transformations hyperplasiques de la muqueuse fundique avec une densité accrue des cellules gastriques entérochromaffines (ECL). Ces transformations étaient réversibles durant les périodes de rétablissement sans médicaments.

Lors d'une batterie d'épreuves pharmacologiques types à doses élevées, on n'a décelé aucun effet du pantoprazole sur les systèmes nerveux central et périphérique. Chez des chiens conscients, ainsi que des chats sous anesthésie, recevant des doses IV uniques allant jusqu'à 10 mg/kg de pantoprazole, on n'a pas observé de modification régulière quant à la fréquence respiratoire, l'ECG, l'EEG, la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Des doses plus élevées ont mené à des réductions modérées et transitoires de la tension artérielle et à des modifications variables de la fréquence cardiaque. On n'a décelé aucun effet du pantoprazole sur la fonction rénale et les fonctions autonomes comme les sécrétions pancréatique et biliaire, la motilité gastro-intestinale et la température corporelle.

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

Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

Le pantoprazole est absorbé rapidement chez le rat et le chien. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 15 à 20 minutes chez le rat et après 1 heure environ chez le chien. La biodisponibilité orale du médicament est de 33 % chez le rat et de 49 % chez le chien. Des études par autoradiographie et sur la distribution quantitative dans les tissus ont démontré qu'après l'absorption, le pantoprazole est réparti rapidement aux sites extravasculaires. On a constaté qu'après l'administration du pantoprazole, la distribution de la radioactivité dans le sang et dans la plupart des organes est d'abord uniforme. Après 16 heures, le pantoprazole radiomarqué est localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, toute la radioactivité administrée a été excrétée. Le pantoprazole radiomarqué ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'à un très faible degré. Sa liaison aux protéines chez le rat et le chien est respectivement de 95 % et 86 %.

Métabolisme et excrétion :

Le pantoprazole subit un métabolisme important. L'oxydation et la réduction qui se produisent à divers sites de la molécule, avec des réactions de phase II (sulfatation et glucuroconjugaison) et leurs différentes combinaisons, ont pour résultat la formation de divers métabolites. Chez les rats et les chiens, de 29 à 33 % de la dose de pantoprazole est excrétée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites dans les fèces après élimination biliaire. On ne retrouve pratiquement aucune molécule mère dans l'excreta.

On a 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 foetal la journée suivant l'administration du médicament par voie orale.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

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

Tableau 3 : Pourcentage d'inhibition du débit d'acide stimulé par l'administration de pentagastrine (DASP) chez des volontaires en santé après des doses orales uniques de pantoprazole contre placebo pendant les 4 à 7 heures après la dose.

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

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

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

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

* p < 0,05 contre ranitidine

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

Tableau 5 : Effet du pantoprazole oral chez des volontaires en santé sur le pH médian de 24 heures au jour 7 (40 contre 80 mg).

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

n.s. = non significatif

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

Pharmacocinétique

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans des études de toxicité aiguë chez les souris, on a trouvé que les valeurs moyennes de la dose létale (DL_{50}) pour le pantoprazole se situaient aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration IV et autour de 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes étaient d'environ 250 mg/kg pour l'administration IV et > 1000 mg/kg pour l'administration orale.

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur le B8810-044, le principal produit de dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de DL_{50} chez les souris (119 à 167 mg/kg) et chez les rats (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 les rats sur l'administration de doses répétées de ce produit de dégradation par voie intraveineuse pendant 4 semaines. On a administré 5 et 25 mg de B8810-044/kg aux rats, tandis qu'on administrait 25 mg/kg de pantoprazole au groupe de contrôle. On a observé des fibrillations musculaires immédiatement après avoir injecté 25 mg/kg de produit de dégradation aux rats, mais ces symptômes étaient absents chez les animaux traités avec du pantoprazole. Les composés étaient toutefois comparables à tous les autres niveaux.

Tableau 6 : Études de toxicité aiguë avec le pantoprazole

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ * approx. (mg/kg)
Souris	M	PO	> 1000
	F	PO	747
Souris	M	IV	399
	F	IV	395
Rat	M	PO	1343
	F	PO	1037
Rat	M	IV	330
	F	IV	343
Chien	M/F	PO	300-1000 **
	M/F	IV	150-300

* Les doses se rapportent au sel sodique administré en solution.

** sel sodique sous forme de poudre sèche dans des gélules

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 ptyalisme, 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.

Toxicité chronique

Les doses orales quotidiennes de pantoprazole dans les études de doses répétées de 1 et 6 mois chez les rats SD étaient respectivement de 1, 5, 20 et 500 mg/kg et de 0,8, de 4, de 16 et de 320 mg/kg; les doses pour l'étude du pantoprazole IV de 1 mois chez les rats étaient de 1, 5 et 30 mg/kg.

Une étude de 12 mois sur la toxicité chez les rats SD a été menée à raison de doses orales quotidiennes de 5, 50 et 300 mg/kg. Les doses orales quotidiennes dans les études de 1 et 6 mois chez les chiens (beagles) étaient respectivement de 7,5, 15, 30 et 100 mg/kg et de 5, 15, 30 et 60 mg/kg. On a administré des doses orales quotidiennes de 2,5, 15 et 60 mg/kg dans l'étude de 12 mois chez les chiens.

On a remarqué la présence d'hypergastrinémie proportionnelle à la dose dans le cas de toutes les doses analysées dans les études pré-citées, 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 éosinophiles principales 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 découleraient de l'action pharmacologique du composé, notamment l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion d'acide.

On a jugé que l'augmentation du poids du foie dans les études chez les rats était une conséquence de l'induction des systèmes hépatiques qui métabolisent les médicaments, et on a découvert qu'elle était associée à l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire à la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois et aux doses de 50 et 300 mg/kg après 12 mois de traitement. On a également décelé une augmentation du poids du foie à la dose de 16 mg/kg chez les rats mâles dans l'étude de 6 mois ainsi qu'à une dose de 500 mg/kg, mais pas à celle de 20 mg/kg, dans l'étude de 1 mois. On a noté une augmentation du poids du foie chez des chiens mâles appartenant à tous les groupes de dose dans le cadre de l'étude de 1 mois, bien que seules les femelles recevant 100 mg/kg aient été affectées de façon semblable dans cette même étude. Après l'administration de 30 ou de 60 mg/kg pendant 6 mois, le poids du foie des mâles ainsi que celui des femelles avait augmenté, mais cela ne s'est pas produit dans le groupe recevant la dose de 15 mg/kg. Dans l'étude de 12 mois, le poids du foie n'a augmenté que chez les chiennes qui recevaient la dose de 60 mg/kg. Il n'y avait pas de lésions hépatiques correspondant à l'augmentation du poids du foie dans les études sur les chiens. Chez ces derniers, on a attribué l'augmentation du poids du foie à une activation des systèmes hépatiques qui métabolisent les médicaments, comme chez les rats.

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'oedème pulmonaire transitoire chez un pourcentage de chiens naïfs durant la première semaine d'administration du médicament. L'oedème 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'oedème 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 Cancérogène

Trois études sur le pouvoir cancérogène ont été menées :

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

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

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

notées chez le rat durant le traitement prolongé. Dans le cadre de la deuxième étude sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat, on a décelé des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac de tous les groupes de femelles traitées et dans les groupes de mâles auxquels on a administré des doses de 15 et de 50 mg/kg.

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

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

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

Mutagène

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

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

Reproduction et tératologie

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

Chez les rats mâles, le traitement avec le pantoprazole à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg per os pendant 127 jours n'a pas affecté la fécondité. Chez des rates gravides, le traitement a provoqué des effets de toxicité fœtale reliés à la dose : augmentation des décès prénataux et postnataux (450 mg/kg/jour), diminution du poids du fœtus et retard de l'ossification squelettique (150 mg/kg/jour), et réduction du poids du raton (15 mg/kg/jour). Ces résultats peuvent s'expliquer par la toxicité maternelle du pantoprazole aux doses élevées et/ou le transport transplacentaire du pantoprazole.

On a étudié la pénétration du médicament dans le placenta chez la rate, et on a constaté qu'elle augmentait lorsque la gestation était avancée. Par conséquent, la concentration du pantoprazole a

augmenté chez le fœtus peu avant la naissance, peu importe la voie d'administration.

Chez l'humain, l'utilisation du pantoprazole pendant la grossesse n'a pas encore fait l'objet d'études adéquates ou bien contrôlées.

RÉFÉRENCES

1. Gugler R, Hartmann M, Rudi J, Bliesath H, Brod I, Klotz U, Huber R, Steinijans VW, 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, Lückner 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)sulfinyl] 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 MA, Laroche J, Meineke I, de Mey C.; Pharmacokinetics of Pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44:575-578.

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 HU, Hartmann M, Steinijans VW, Huber R, Luhrmann B, Bliesath H, Wurst W.; Lack of influence of Pantoprazole on the disposition kinetics of theophylline in man. *Int J. Clin. Pharmacol. Ther. 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/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. Takeda Canada Inc., Monograph de Produit, PrPANTO® IV, Date de révision:
26 mars 2018, Numéro de contrôle : 213785.

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

Poudre stérile lyophilisée

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 par 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 trop 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?

Ingrédients médicinaux : pantoprazole sodique sesquihydrate

Ingrédients non médicinaux : accun.

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

Poudre pour injection. 40 mg de pantoprazole (comme pantoprazole sodique) par fiole.

Votre professionnel de la santé peut ensuite vous prescrire des comprimés (appelés Sandoz Pantoprazole). Il peut le faire 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.
- 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 :

Condition	Dose chez l'adulte	Fréquence
Œsophagite 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 que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PANTOPRAZOLE SODIQUE POUR INJECTION, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 communs 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 par votre estomac pourrait augmenter.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou 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 graves.			✓
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 déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Le professionnel de la santé assurera la conservation adéquate du produit (entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière).

La solution reconstituée (prête à utiliser) ou la solution rediluée pour perfusion intraveineuse doivent être utilisées dans les 6 heures suivant la première utilisation.

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

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant <http://www.sandoz.ca>, ou disponible en téléphonant au 1 800-361-3062.

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 10 juillet 2023