

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAG-PANTOPRAZOLE SODIUM

Comprimés de pantoprazole à libération retardée

Comprimés à libération retardée, 20 mg et 40 mg, pantoprazole
(sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté), orale

USP

Inhibiteur de la pompe à protons

Angita Pharma Inc
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date de l'approbation initiale :
11 octobre 2018
Date de révision :
27 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273071

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 Mises en garde et précautions, Endocrinien / métabolisme

09/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLEAU DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants (< 18 ans)..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 4.5 Dose omise | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 8 |
| 7.1 Populations particulières | 12 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 12 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent..... | 12 |
| 7.1.3 Enfants..... | 12 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 12 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 12 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques | 13 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 14 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et | |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| | autres données quantitatives | 17 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché | 17 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 18 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 18 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 22 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 22 |
| 9.7 | Interactions médicament-examens de laboratoire | 22 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 22 |
| 10.1 | Mode d'action | 22 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 23 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 25 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 28 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 28 |
| | PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | 29 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 29 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 30 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude..... | 30 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 32 |
| 14.3 | Études de biodisponibilité comparative | 37 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 38 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 39 |
| 17 | MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN | 45 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 46 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AG-PANTOPRAZOLE SODIUM (pantoprazole sodique sesquihydraté) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, telles :

- l'ulcère duodéal
- l'ulcère gastrique
- l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien
- le reflux gastro-œsophagien symptomatique (c'est-à-dire, régurgitation d'acide gastrique et brûlures d'estomac)
- la prévention des lésions gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients qui nécessitent un traitement continu par AINS et qui sont exposés à un risque accru de lésions au niveau des voies digestives hautes attribuables aux AINS
- l'ulcère duodéal associé à l'infection à *Helicobacter pylori*

Le pantoprazole, en association avec la clarithromycine et soit l'amoxicilline ou le métronidazole, est indiqué pour le traitement de patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif associé à une infection à *H. pylori*. Les essais cliniques ont montré que l'association du pantoprazole et des antibiotiques appropriés réussit à éradiquer l'infection à *H. pylori* (pour obtenir de plus amples renseignements, voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 14 [ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique dans la population gériatrique ont été démontrées; par conséquent, Santé Canada a autorisé toutes les indications d'utilisation chez les patients âgés (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 7.1.4 [Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le pantoprazole sodique est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'administration concomitante de pantoprazole sodique et de rilpivirine est contre-indiquée. Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Interactions médicamenteuses avec](#)

[des médicaments antirétroviraux](#), et 9.4 [Interactions médicament-médicament](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients devraient prendre la plus petite dose d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.
- 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.
- Pour le traitement d'entretien de patients souffrant d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien et la résolution des symptômes associés à l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien tels que pyrosis, avec ou sans régurgitation, 20 mg ou 40 mg de pantoprazole ont été administrés une fois par jour pendant 3 ans dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Dans la phase de traitement d'entretien continu, 20 mg de pantoprazole ont été administrés à un nombre limité de patients sur des périodes allant jusqu'à huit ans.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Ulcère duodéal

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

Ulcère gastrique

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

Ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori*

- Triple thérapie avec le pantoprazole, la clarithromycine et le métronidazole : La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg d'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 500 mg de métronidazole, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.
- Triple thérapie par pantoprazole, clarithromycine et amoxicilline : La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg d'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 1 000 mg d'amoxicilline, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.
- Lorsqu'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM (pantoprazole sodique sesquihydraté) est

prescrit en association avec la clarithromycine, l'amoxicilline ou le métronidazole en vue de l'éradication d'une infection à *H. pylori*, il faut consulter la monographie de ces antibiotiques et en suivre les directives.

Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique

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

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

- La dose recommandée chez les adultes est de 40 mg de pantoprazole une fois par jour, par voie orale, le matin. Dans la majorité des cas, la guérison se produit en l'espace de 4 semaines de traitement. Si l'œsophagite n'est toujours pas guérie après la période initiale de traitement, on recommande un traitement de 4 semaines supplémentaires.
- Les doses de 20 mg et de 40 mg administrées à raison d'une fois par jour se sont révélées efficaces dans le maintien de la guérison de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. Si le traitement d'entretien échoue avec la dose de 20 mg administrée une fois par jour, il est conseillé d'envisager l'utilisation de la dose quotidienne de 40 mg comme traitement d'entretien.

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

- La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg de pantoprazole une fois par jour, par voie orale, le matin.

Personnes âgées

- Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose chez les patients âgés. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir 10.3 [Pharmacocinétique](#), [Populations et états pathologiques particuliers](#).

4.4 Administration

Le pantoprazole sodique est présenté sous forme de comprimé entérosoluble. Il ne faut pas mastiquer ni écraser le comprimé, mais l'avaler entier avec un liquide, le matin, soit avant, durant ou après le petit déjeuner.

4.5 Dose omise

Si on oublie de prendre une dose, il faut la prendre aussitôt que possible à condition que ce ne soit pas bientôt le moment de prendre la prochaine dose. Il ne faut jamais prendre deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise; les patients devraient simplement poursuivre leur traitement selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

On a signalé quelques cas de surdosage en rapport avec le pantoprazole. Aucun profil de symptômes constants n'a été observé à la suite de l'ingestion de doses élevées de pantoprazole. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 272 mg de pantoprazole i.v. et des doses uniques allant jusqu'à 240 mg par voie i.v. administrées durant 2 minutes ont été bien tolérées après administration.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|---|
| Orale | Comprimés à libération retardée de pantoprazole à 20 et 40 mg (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté) | Stéarate de calcium, dioxyde de silice de colloïdale, crospovidone, mannitol, hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylène glycol, carbonate de sodium anhydre, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de sodium, Eudragit (contient : copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle, laurylsulfate de sodium et polysorbate), jaune Opadry (contient : lécithine (soya), dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, alcool polyvinylique, talc et gomme de xanthane), encre d'impression (contient : laque, alcool isopropylique, oxyde de fer noir, alcool butylique normal, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium) |

AG-PANTOPRAZOLE SODIUM (pantoprazole sodique) est offert sous forme de comprimés à libération retardée conçus pour l'administration par voie orale.

Les comprimés AG-PANTOPRAZOLE SODIUM à 20 mg sont jaunes, ovales, biconvexes et entérosolubles; ils portent l'inscription « 20 » sur une face et sont sans inscription sur l'autre face et renferment 20 mg de pantoprazole (22,6 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Les comprimés AG-PANTOPRAZOLE SODIUM à 40 mg sont jaunes, ovales, biconvexes et entérosolubles; ils portent l'inscription « P40 » sur une face et sont sans inscription sur l'autre face et renferment 40 mg de pantoprazole (45,1 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Les comprimés AG-PANTOPRAZOLE SODIUM à 20 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés AG-PANTOPRAZOLE SODIUM à 40 mg sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 3 x 10 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex., perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou melæna) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant d'instaurer le traitement à AG-PANTOPRAZOLE SODIUM (pantoprazole sodique sesquihydraté), 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. Lors d'un traitement à long terme, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

Antibiothérapie d'association

Presque tous les antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, ont été associés à des cas de colite pseudo-membraneuse, dont l'intensité pouvait varier de légère à potentiellement mortelle. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée après avoir reçu un antibactérien.

Le traitement par un antibactérien perturbe la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de bactéries du genre *Clostridium*. Les études montrent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est la cause principale de la « colite associée à l'antibiothérapie ».

Une fois que le diagnostic de colite pseudo-membraneuse a été posé, il faut prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Les cas bénins répondent généralement bien à l'arrêt de l'antibiothérapie. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager de prendre le patient en charge en lui administrant des liquides et des électrolytes, des suppléments de protéines et un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*.

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.

Cancérogenèse 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 du traitement prolongé. On a obtenu des résultats semblables après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. Pour obtenir de plus amples renseignements, voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

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

Les mécanismes qui sous-tendent ces interactions 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 (voir 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

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 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Atazanavir et nelfinavir

L'administration concomitante de pantoprazole et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir la monographie des produits suivants : atazanavir et nelfinavir).

Si l'administration concomitante de AG-PANTOPRAZOLE SODIUM 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 d'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de l'atazanavir).

Saquinavir

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM 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 du saquinavir).

Endocrinien/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.

L'hypomagnésémie peut mener à une hypocalcémie et/ou à une hypokaliémie (voir 8.5 [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie, et de l'hypocalcémie et/ou de l'hypokaliémie causée(s) par une 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.

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) [voir 9.2 [Aperçu des interactions médicamenteuses, Autre](#)].

Gastro-intestinal

L'utilisation prolongée du pantoprazole sodique, en particulier si elle dépasse un an, est associée à un risque accru de polypes des glandes fundiques (voir 8.5 [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Les patients doivent prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

Hépatique/biliaire/pancréatique et rénal

Chez les patients accusant une hépatopathie grave, la dose quotidienne de pantoprazole ne devrait pas dépasser, en règle générale, 20 mg. Voir 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les insuffisants rénaux ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir 10.3 [Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

Le pantoprazole ne doit pas être administré comme traitement d'association pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave, car on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole comme traitement d'association chez ces patients.

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 AG-PANTOPRAZOLE SODIUM. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir 8.5 [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Surveillance et 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 AG-PANTOPRAZOLE SODIUM doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Musculosquelettique

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 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi du pantoprazole sodique chez la femme enceinte n'a pas encore fait l'objet d'une étude adéquate ou bien contrôlée. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. Il ne faut pas administrer le pantoprazole sodique aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Il ne faut pas prescrire le pantoprazole sodique aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne l'emporte sur les risques encourus par le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir 4.2 [Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

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 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le pantoprazole sodique est bien toléré. La majorité des réactions indésirables étaient légères et transitoires, et elles ne présentaient pas de rapport systématique avec le traitement.

Les manifestations indésirables suivantes (le plus souvent signalées) ont été rapportées chez des personnes traitées avec le pantoprazole (40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée minimale de 6 mois : céphalées (2,1 %), diarrhée (1,6 %) et nausées (1,2 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Des réactions indésirables ont été notées au cours d'essais cliniques contrôlés chez plus de 13 000 patients traités avec le pantoprazole sodique administré seul pour le traitement d'affections exigeant une acido-suppression. Les réactions indésirables énumérées ci-dessous, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au traitement, ont été signalées par les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de longue durée (au moins 6 mois). Étant donné qu'un nombre limité de patients présentaient une infection à *H. pylori*, on ne peut tirer de conclusions définitives quant aux conséquences à long terme de l'infection à *H. pylori* et d'un traitement acido-suppressif sur l'inflammation gastrique dans ce sous-groupe de patients

Tableau 2. Fréquence des réactions indésirables au médicament ≥ 1 %, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées à l'administration du pantoprazole à 40 mg

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

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

De plus, les manifestations indésirables suivantes, considérées par l'investigateur comme n'étant pas ou probablement pas liées au traitement, ont été signalées à une fréquence ≥ 1 % chez les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de courte et de longue durée.

Tableau 3. Réactions indésirables dont la fréquence est ≥ 1 %, 20 ou 40 mg

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée |
| Troubles généraux | Affection pseudogrippale |
| Affections du système nerveux | Céphalées |

Au total, 1 217 patients ont été traités par une combinaison de trois médicaments comprenant le pantoprazole sodique et deux antibiotiques. Les manifestations indésirables observées à une fréquence supérieure ou égale à 1 % lorsque le pantoprazole sodique était administré en association avec des antibiotiques pour l'éradication d'une infection à *H. pylori* étaient les suivantes.

Peu importe le traitement d'association employé, les manifestations indésirables le plus souvent signalées étaient les troubles gastro-intestinaux, suivis des troubles du système nerveux autonome et de « l'organisme dans son ensemble », ou des troubles généralisés.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'autres réactions indésirables au médicament ont été observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg de pantoprazole. Ces réactions indésirables sont énumérées ci-dessous, par système organique :

| | |
|---|---|
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée, flatulences, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, distension abdominale, polypes gastriques, selles liquides, selles fréquentes, éructation, dyspepsie, nausées, vomissements, constipation |
| Troubles généraux | Fatigue |
| Affections hépatobiliaires | Élévation de l'alanine-aminotransférase, élévation de l'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases |
| Paramètres de laboratoire | Hyperglycémie |
| Affections du système nerveux | Céphalées, étourdissements, vertiges |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Prurit, éruption cutanée |
| Sens particuliers | Trouble de la vue |
| Autre | Baisse de la libido |

D'autres réactions indésirables au médicament ont été observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 40 mg de pantoprazole. Ces réactions indésirables sont énumérées ci-dessous, par système organique :

| | |
|--------------------------------|--|
| Système cardiovasculaire | Tension artérielle élevée, hypertension, ECG anormal |
| Affections gastro-intestinales | Flatulences, distension abdominale, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, selles liquides, aggravation du reflux gastro-œsophagien, polypes gastriques, malaise |

| | |
|---|--|
| | abdominal, sensibilité abdominale, constipation, éructation, vomissements, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, œsophagite |
| Troubles généraux | Fatigue, œdème périphérique, pyrexie |
| Affections hépatobiliaires | Élévation de l'alanine-aminotransférase, élévation de l'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases |
| Paramètres de laboratoire | Hypertriglycémie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit, gain pondéral |
| Système cardiovasculaire | Tension artérielle élevée, hypertension, ECG anormal |
| Affections respiratoires, | Toux |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Prurit, éruptions cutanées |
| Sens particuliers | Sécheresse de la bouche, vision brouillée |
| Autre | Néoplasme |

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous, par système organique, et considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au traitement, ont été signalées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg de pantoprazole une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques à court terme (allant jusqu'à 3 mois) :

| | |
|---|--|
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée, flatulences, nausées, constipation, douleurs abdominales |
| Affections du système nerveux | Céphalées, étourdissements |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Prurit |

Les manifestations indésirables graves énumérées ci-dessous, par système organique, peu importe le rapport de cause à effet, ont été signalées à une fréquence < 0,1 % chez les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) :

| | |
|----------------------------|------------|
| Infections et infestations | Septicémie |
|----------------------------|------------|

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

| Classe de systèmes d'organes | Peu courant (peu fréquent) : ≥ 1/1 000 à < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %) | Rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %) | Très rare : < 1/10 000 (< 0,01 %), y compris les cas isolés |
|---|---|---|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Agranulocytose | Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie |

| Classe de systèmes d'organes | Peu courant (peu fréquent) : ≥ 1/1 000 à < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %) | Rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %) | Très rare : < 1/10 000 (< 0,01 %), y compris les cas isolés |
|---|--|--|--|
| Affections oculaires | | Trouble de la vision/vue brouillée | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées/vomissements, distension et ballonnements abdominaux, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominales | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie, fatigue et malaise | Élévation de la température corporelle, œdème périphérique | |
| Affections hépatobiliaires | Élévation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases, γ-gt) | Hausse du taux de bilirubine | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique) | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol), modification du poids | |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | Myalgie, arthralgie | |
| Affections du système nerveux | Céphalées, étourdissements | Trouble du goût | |
| Affections psychiatriques | Troubles du sommeil | Dépression (et toute aggravation) | Désorientation (et toute aggravation) |
| Affections des organes de reproduction et du | | Gynécomastie | |

| Classe de systèmes d'organes | Peu courant (peu fréquent) : ≥ 1/1 000 à < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %) | Rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %) | Très rare : < 1/10 000 (< 0,01 %), y compris les cas isolés |
|---|---|---|--|
| sein | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanée/exanthème/éruption, prurit | Urticaire, œdème de Quincke | |

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Reportez-vous aux alinéas Affections hépatobiliaires et Paramètres de laboratoire des sections [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans le cadre du programme de pharmacovigilance et la possibilité d'un rapport de causalité avec le pantoprazole sodique n'a pu être écartée. Comme il s'agit d'effets signalés de façon spontanée, il n'est pas possible de connaître leur incidence exacte :

| | |
|--|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Éosinophilie |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Acouphènes |
| Affections oculaires | Photophobie |
| Affections gastro-intestinales | Pancréatite, augmentation de la salivation, colite microscopique |
| Affections hépatobiliaires | Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire |
| Investigations | Élévation de la créatine phosphokinase |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie*, hypokaliémie*, augmentation de l'appétit |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Ostéoporose et fractures ostéoporotiques, rhabdomyolyse |
| Affections du système nerveux | Neuropathie optique ischémique antérieure, troubles de la parole, tremblements, paresthésie |
| Affections psychiatriques | Hallucinations, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants), nervosité |
| Affections du rein et des voies urinaires | Néphrite tubulo-interstitielle (avec progression possible une insuffisance rénale), hématurie |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Impuissance |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), |

| | |
|--|--|
| | photosensibilité, syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) [parfois mortel], alopecie, acné, dermatite exfoliative |
|--|--|

* Pourrait être liée à la présence d'hypomagnésémie.

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit. Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Immunitaire](#).

Des cas de polypes des glandes fundiques ont été signalés après la commercialisation du produit. Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Gastro-intestinal](#).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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). Des études pharmacocinétiques chez les humains sur les interactions médicamenteuses n'ont pas révélé d'inhibition du métabolisme oxydatif de la part du médicament. On n'a pas observé d'induction du cytochrome P₄₅₀ par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole sodique, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. Le pantoprazole cause une inhibition de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique. Par conséquent, le pantoprazole peut entraver l'absorption de médicaments où le pH gastrique est un déterminant important de la biodisponibilité (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

Autre : De façon générale, le traitement quotidien conjointement à la prise d'un bloquant quelconque de l'acide sur une longue période (p. ex., pendant plus de trois ans) peut donner lieu à une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou à une achlorhydrie. La littérature faisant état de cas rares de carence en cyanocobalamine en rapport avec des traitements inhibiteurs de l'acide, il faut envisager une telle éventualité en présence de symptômes cliniques apparentés. Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Carence en cyanocobalamine \(vitamine B₁₂\)](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Nom du médicament concomitant | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|----------------------|---|
| Antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) | EC | Aucun effet clinique | <p>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Antibiothérapie d'association.</p> <p>Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le pantoprazole sodique et les antibiothérapies d'association suivantes : métronidazole + clarithromycine, métronidazole + amoxicilline, amoxicilline + clarithromycine.</p> <p>Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré du pantoprazole à des volontaires sains à jeun en concomitance avec des associations d'amoxicilline, de clarithromycine et/ou de métronidazole et aucune interaction n'a été mise en évidence. L'administration concomitante des médicaments a été bien tolérée. On n'a noté aucun changement cliniquement pertinent quant aux signes vitaux, aux tracés ECG et aux paramètres des analyses de laboratoire clinique. On a conclu qu'il y avait équivalence entre le test (c.-à-d., dans le cadre du traitement d'association) et la valeur de référence respective de chacun des médicaments à l'étude lorsque l'intervalle de confiance à 90 % se situait dans les limites de la gamme d'équivalence de 0,67 à 1,50 pour l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) et la concentration maximale (C_{max}).</p> <p>Les estimations ponctuelles pour le rapport test-référence (IC à 90 %) à la suite de l'administration concomitante des produits mentionnés ci-dessous étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pantoprazole (40 mg) + clarithromycine (500 mg) + métronidazole (500 mg) : $ASC_{0-\infty} = 1,02 (0,99, 1,06), 1,16 (1,04, 1,28), 1,11 (0,98, 1,25)$; $C_{max} = 1,08 (0,99, 1,14), 1,15 (0,91, 1,45), 1,21 (1,06, 1,39)$ pour le métronidazole, la clarithromycine et le pantoprazole, respectivement. • pantoprazole (40 mg) + clarithromycine (500 mg) + amoxicilline (1 000 mg) : $ASC_{0-\infty} = 0,93 (0,85, 1,02), 1,14 (1,00, 1,31),$ |

| Nom du médicament concomitant | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|-------------------------------|------------------|---|--|
| | | | <p>1,10 (1,03, 1,18); C_{max} = 0,97 (0,86, 1,10), 1,18 (1,00, 1,40), 1,11 (0,94, 1,31) pour l'amoxicilline, la clarithromycine et le pantoprazole, respectivement.</p> <p>Dans une étude préclinique, le pantoprazole sodique en traitement d'association avec divers antibiotiques (dont la tétracycline, la clarithromycine et l'amoxicilline) a eu pour effet de potentialiser le taux d'éradication de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>. Voir 15 MICROBIOLOGIE.</p> |
| Antiacides | EC | Aucun effet clinique | L'utilisation concomitante d'antiacides n'affecte pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique. |
| Médicaments antirétroviraux | T | <p>↓rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑saquinavir</p> | <p>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux.</p> <p><i>Rilpivirine</i> : 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 2 CONTRE-INDICATIONS.</p> <p><i>Atazanavir</i> : L'administration concomitante de pantoprazole magnésium et d'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 l'atazanavir).</p> <p><i>Nelfinavir</i> : L'administration concomitante de pantoprazole magnésium et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 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 du nelfinavir].</p> <p><i>Saquinavir</i> : La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de</p> |

| Nom du médicament concomitant | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|-------------------------------|------------------|-------------|---|
| | | | <p>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 du saquinavir).</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC et la C_{max} du saquinavir (hausse de 82 % et de 75 %, respectivement).</p> |
| Méthotrexate | É | - | <p>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.</p> <p>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi concomitant avec le méthotrexate.</p> |
| Warfarine | É, EC | ↑ RNI et PT | <p>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 du RNI ont été signalés durant le traitement concomitant depuis la mise sur le marché du produit. Par conséquent, chez les patients traités par anticoagulants de type coumarine, il est recommandé de surveiller le PT/RNI après le début du traitement, à la fin du traitement ou durant l'utilisation intermittente du pantoprazole.</p> |

É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; PT (*prothrombin time*) = temps de prothrombine;
RNI = rapport normalisé international

Interactions avec le cytochrome P₄₅₀

Le pantoprazole sodique n'a aucune interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac, le naproxène, le piroxicam, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, l'antipyrine, le diazépam, la phénytoïne, la nifédipine, la théophylline, la digoxine, les contraceptifs oraux (lévonorgestrel et éthinylestradiol) et la cyclosporine.

9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur la pharmacocinétique (ASC et C_{max}) du pantoprazole sodique. Voir 10.3 [Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des résultats faussement positifs obtenus lors de certaines analyses d'urine effectuées pour le dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) ont été signalés chez des patients recevant la plupart des inhibiteurs de la pompe à protons, y compris le pantoprazole. On devrait envisager l'utilisation d'une méthode de confirmation pour vérifier les résultats positifs.

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 AG-PANTOPRAZOLE SODIUM doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Voir 10.2 [Pharmacodynamie](#), [Propriétés pharmacodynamiques](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le pantoprazole est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans l'environnement acide des cellules pariétales après l'absorption. Le pantoprazole est ensuite converti à sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe sélectivement à la région de translocation des protons de l'enzyme à l' H^+ , K^+ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Le pantoprazole agit dans un milieu acide ($pH < 3$) et se trouve généralement inactif à un pH plus élevé. Il exerce ses effets pharmacologiques et thérapeutiques au niveau des cellules pariétales sécrétrices d'acide. Puisque le pantoprazole a une action distale au niveau des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine).

Dans le cadre d'études internationales de longue durée regroupant plus de 800 patients, le taux de gastrinémie à jeun préthérapeutique a augmenté en moyenne de 2 à 3 fois durant les premiers mois du traitement par le pantoprazole administré à des doses de 40 mg par jour dans le cadre d'études portant sur le traitement d'entretien du reflux gastro-œsophagien, et de 40 mg ou plus par jour chez des patients présentant un reflux gastro-œsophagien réfractaire. Le taux de gastrinémie à jeun était généralement d'environ 2 à 3 fois le taux observé au début de l'étude pendant une période de suivi allant jusqu'à 4 ans dans le cadre des études cliniques.

La monothérapie avec le pantoprazole a un effet limité sur les infections à *Helicobacter pylori*, une bactérie incriminée comme pathogène majeur dans l'ulcère gastro-duodéal. Environ 90

à 100 % des patients porteurs d'un ulcère duodénal et 80 % des patients porteurs d'un ulcère gastrique présentent une infection causée par *H. pylori*. L'expérience préclinique a révélé un effet synergique entre le pantoprazole et certains antibiotiques dans l'éradication de *H. pylori*. Chez les patients infectés, cette éradication de l'infection avec le pantoprazole sodique et une antibiothérapie appropriée ont donné lieu à la cicatrisation des lésions ulcéreuses accompagnée d'un soulagement des symptômes et d'un taux réduit de récurrence de l'ulcère.

Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré le pantoprazole en association avec de l'amoxicilline, de la clarithromycine et/ou du métronidazole. Lorsqu'on a administré une dose unique de pantoprazole à des volontaires en santé conjointement avec une antibiothérapie associative de métronidazole et amoxicilline, de clarithromycine et métronidazole ou de clarithromycine et amoxicilline, on a observé une absence d'interactions entre l'un ou l'autre des médicaments employés.

10.2 Pharmacodynamie

Des études cliniques portant sur l'administration intraveineuse (i.v.) et orale du pantoprazole sodique ont révélé que ce dernier inhibait la sécrétion de l'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. Avec l'administration orale quotidienne de 40 mg, l'inhibition était de 51 % le jour 1 et de 85 % le jour 7. Aux jours 1 et 7, l'acidité basale de 24 heures a été réduite respectivement de 37 % et 98 %.

Propriétés pharmacodynamiques :

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

Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Cette interruption permet au taux de CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence. Voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#).

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

Tableau 5. 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 % |

| Dose | % moyen d'inhibition du DASP |
|--------|------------------------------|
| 60 mg | 54 % |
| 80 mg | 80 % |
| 100 mg | 82 % |

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

Tableau 6. Effets d'un traitement d'une semaine administré par voie orale à 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 7. 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.

Pharmacodynamique non clinique

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

dose. Dans de nombreux modèles d'ulcère gastrique chez le rat, le pantoprazole a démontré une activité antiulcéreuse.

Parallèlement à l'inhibition profonde de la sécrétion acide gastrique, le pantoprazole a provoqué une augmentation des concentrations sériques de gastrine reliée à la dose, jusqu'à des valeurs de plus de 1 000 pg/mL à partir d'un niveau témoin d'environ 100 pg/mL. L'hypergastrinémie persistante chez les rats suite à des doses élevées de pantoprazole a donné lieu à des transformations hyperplasiques de la muqueuse fundique avec une densité accrue des cellules gastriques entérochromaffines (ECL). Ces transformations ont été réversibles durant les périodes de rétablissement sans médicaments.

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques moyens du pantoprazole sodique après l'administration orale d'une seule dose chez des adultes en santé

| Dose (mg) | C _{max} (mcg/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | ASC (mcg h/mL) |
|-----------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| 40 | 2,5 | 2-3 | 1 | 5 |

Le pantoprazole affiche une pharmacocinétique linéaire, p. ex., l'ASC et la C_{max} augmentent en proportion avec la dose dans les limites de l'éventail posologique de 10 à 80 mg après les administrations i.v. 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 i.v. ou orale, l'ASC était semblable à celle d'une dose unique.

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

Absorption :

Le pantoprazole est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entérosoluble à 40 mg. Comparativement à la forme i.v. 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} du pantoprazole sodique. Cependant, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales augmente légèrement lorsque le médicament est administré avec un petit déjeuner hypercalorique. Compte tenu de la longue durée d'action du pantoprazole, qui dépasse largement la période pendant laquelle les concentrations sériques sont mesurables, cette variation observée pour le t_{max} est considérée sans importance sur le plan clinique.

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

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Le pantoprazole subit une transformation métabolique dans le foie. 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.

Élimination :

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

Pour le traitement par le pantoprazole, en association avec la clarithromycine et soit l'amoxicilline ou le métronidazole, voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

- **Personnes âgées :**

Suivant l'administration par voie orale d'une dose de 40 mg de pantoprazole durant 7 jours consécutifs, il s'est produit chez les volontaires âgés, comparativement aux volontaires plus jeunes, une augmentation de l'ASC (35 %) et de la C_{max} (22 %) du pantoprazole. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg, on a par ailleurs noté une augmentation de l'ASC (43 %) et de la C_{max} (26 %) chez les volontaires âgés, comparativement aux volontaires plus jeunes. Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé.

- **Insuffisance hépatique :**

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

- **Insuffisance rénale :**

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, les paramètres pharmacocinétiques du pantoprazole sodique se sont avérés être analogues à ceux notés chez les sujets en santé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux ni chez les patients sous hémodialyse, étant donné que la différence de l'ASC entre les dialysés et les sujets qui ne le sont pas n'est que de 4 %.

Pharmacocinétique non clinique

Absorption et distribution :

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

chien est respectivement de 95 % et 86 %.

Métabolisme et élimination :

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

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 à 30 °C dans l'emballage recommandé.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière ne s'applique pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

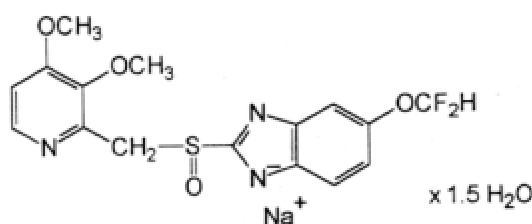
Substance pharmaceutique

Nom propre : pantoprazole sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \times 1,5 H_2O$ Mr : 432,4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité dans des solvants courants (p. ex., eau, alcools, chloroforme, acétone, acides dilués, etc.) : Le pantoprazole sodique est facilement 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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 9. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques pour le reflux gastro-œsophagien symptomatique

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|-------------------|---|--|---|---------------------|------------------|
| M3-323 (337/2003) | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles | Pantoprazole Magnésien : 40 mg, 1 f.p.j., voie orale, 4 à 8 semaines Pantoprazole sodique : 40 mg, 1 f.p.j., voie orale, 4 à 8 semaines | Total = 636 Pantoprazole magnésien : 322 Pantoprazole sodique : 314 | 18 à 84 ans | Hommes et femmes |

Tableau 10. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques pour la prévention des lésions gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|------------|---|---|---|---------------------|------------------------------|
| 129/2000 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles chez des patients de 55 ans et plus atteints d'une maladie rhumatismale sous-jacente qui devaient être traités de façon constante avec au moins un AINS | Pantoprazole à 20 mg ou à 40 mg ou oméprazole à 20 mg, 1 f.p.j., voie orale, 6 mois | Total = 595 Pantoprazole à 20 mg : 196 Pantoprazole à 40 mg : 199 Oméprazole : 200 | 30 à 89 ans | Hommes (172) et femmes (423) |
| 205/2000 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles chez des patients de 55 ans | Pantoprazole à 20 mg, 1 f.p.j. ou misoprostol à 400 mcg (200 mcg, 2 f.p.j.), voie orale, 6 mois | Total = 515 Pantoprazole : 257 Misoprostol : 258 | 31 à 93 ans | Hommes (139) et femmes (376) |

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|------------|---|---|----------------------|---------------------|------|
| | et plus atteints d'une maladie rhumatismale sous-jacente qui devaient être traités de façon constante avec au moins un AINS | | | | |

Tableau 11. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques pour l'ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori*

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|--|---|---|--|---------------------|------------------|
| Administration concomitante de trois médicaments | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles | <p>Études 1 et 2 : pantoprazole sodique à 40 mg + clarithromycine à 500 mg + métronidazole à 500 mg, 2 f.p.j., voie orale, 1 semaine</p> <p>Études 2, 3 et 4 : pantoprazole sodique à 40 mg + amoxicilline à 1 000 mg + clarithromycine à 500 mg, 2 f.p.j., voie orale, 1 semaine</p> | Étude 1 =213; Étude 2 =283; Étude 3 =62 et Étude 4 =57 | 20 à 95 ans | Hommes et femmes |

Tableau 12. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques pour la prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------|---|--|----------------------|---------------------|------------------|
| 3001A1-302-US | Étude à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôle actif | Pantoprazole à 20 mg, 1 f.p.j.; pantoprazole à 40 mg, 1 f.p.j.; ranitidine à 150 mg, 2 f.p.j., voie orale, 12 mois | 349 | 21 à 81 ans | Hommes et femmes |
| 3001A1-303-US | Étude à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôle actif | Pantoprazole à 20 mg, 1 f.p.j.; pantoprazole à 40 mg, 1 f.p.j.; ranitidine à 150 mg, 2 f.p.j., voie orale, 12 mois | 371 | 18 à 81 ans | Hommes et femmes |

14.2 Résultats de l'étude

Reflux gastro-œsophagien symptomatique

Dans une étude américaine, contrôlée par placebo et menée auprès de 538 patients, une proportion notablement plus élevée de patients traités par le pantoprazole sodique 40 mg ont connu un soulagement complet des brûlures d'estomac (pyrosis) diurnes et nocturnes, et une absence de régurgitation dès le premier jour de traitement, comparativement au placebo. De plus, les patients sous pantoprazole sodique ont consommé nettement moins de comprimés antiacides par jour que ceux qui ont reçu le placebo.

Dans une deuxième étude réalisée aux États-Unis et regroupant 215 patients, une proportion significativement supérieure de patients dans les groupes de traitement par le pantoprazole sodique a bénéficié d'un soulagement complet des brûlures d'estomac nocturnes et des problèmes de régurgitation dès le premier jour du traitement, et des brûlures d'estomac diurnes dès le deuxième jour de traitement, comparativement à ceux qui ont reçu 150 mg de nizatidine deux fois par jour. Les patients sous pantoprazole sodique ont consommé nettement moins de comprimés antiacides par jour que ceux qui ont reçu la nizatidine.

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

Deux études déterminantes ont été menées afin d'évaluer l'effet du pantoprazole sodique dans la prévention de la survenue de lésions gastro-intestinales notables par endoscopie chez des patients qui, au début de l'étude, ne présentaient aucune lésion gastro-intestinale décelable par endoscopie, mais qui accusaient un risque accru de lésions au niveau des voies digestives supérieures induites par les AINS.

Voici les critères d'efficacité utilisés dans le cadre des études :

a) Échec thérapeutique – Défini comme étant la « détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions et/ou pétéchies au niveau de l'estomac ou du duodénum; d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien; et/ou d'un événement indésirable (évalué comme étant « probablement » ou « certainement » lié au médicament à l'étude); et/ou la survenue de symptômes gastro-intestinaux ayant commandé l'arrêt prématuré du traitement ».

b) Échec endoscopique – Défini comme étant la « détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions/pétéchies au niveau de l'estomac ou du duodénum, et/ou d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ».

c) Échec symptomatique – Défini comme étant la survenue de symptômes gastro-intestinaux sévères tels que pyrosis (brûlures d'estomac), douleur épigastrique, sensations d'oppression rétrosternale, douleurs abdominales, éructation d'air, éructation d'acide, douleur à la déglutition, nausées, haut-le-cœur, vomissements (symptômes souvent regroupés collectivement sous l'appellation de symptômes dyspeptiques), y compris des événements indésirables d'intensité sévère tout au moins « probablement » reliés et se rapportant aux voies digestives.

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

Tableau 13. Effet du pantoprazole dans la prévention de la survenue de lésions gastro-intestinales notables par endoscopie chez des patients qui nécessitent un traitement continu par AINS et qui sont exposés à un risque accru de lésions gastro-intestinales hautes associées aux AINS

| En rémission d'après les critères d'efficacité : | Intervalle écoulé (mois) | Étude 1 : Pantoprazole 20 mg 1 f.p.j. (P20) vs pantoprazole 40 mg 1 f.p.j. (P40) vs oméprazole 20 mg 1 f.p.j. (O20) | | | Étude 2 : Pantoprazole 20 mg 1 f.p.j. (P20) vs misoprostol 200 mcg 2 f.p.j. (M200) | | |
|--|--------------------------|---|----------------|----------------|--|-----------------|-------------------------|
| | | Taux de rémission (%) | | | Taux de rémission (%) | | |
| | | P20 n = 196 | P40 n = 199 | O20 n = 200 | P20 n = 257 | M200 n = 258 | Valeur p P20 vs M200 |
| Échec thérapeutique | 0-3 | 94,2 | 97,2 | 93,8 | 92,5 | 78,7 | < 0,001 |
| | 0-6 | 89,8 | 93,1 | 88,7 | 89,3 | 70,3 | < 0,001 |
| Échec endoscopique | 0-3 | 95,9 | 98,9 | 96,0 | 98,0 | 95,3 | 0,16 |
| | 0-6 | 91,4 | 95,3 | 93,3 | 94,7 | 85,7 | 0,005 |
| Échec symptomatique | 0-3 | 98,8 | 100 | 98,8 | 98,5 | 92,3 | 0,004 |
| | 0-6 | 98,1 | 100 | 98,1 | 98,5 | 91,7 | 0,002 |

La désignation « en rémission » est définie comme regroupant les patients chez lesquels aucun problème

n'a été noté (p. ex., ni « échec thérapeutique », ni « échec endoscopique », ni « échec symptomatique » après 6 mois). Les taux de rémission ont été obtenus par soustraction des échecs de 100 %.

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

Dans une deuxième étude de six mois regroupant 515 patients nécessitant un traitement continu par AINS, le traitement par 20 mg de pantoprazole s'est révélé non seulement équivalent, mais également significativement supérieur d'un point de vue statistique au traitement par 200 mcg de misoprostol 2 f.p.j. pour ce qui est des résultats symptomatiques et endoscopiques.

Ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori*

Tableau 14. Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs porteurs d'un ulcère duodéal évolutif

| Traitement | | Taux d'éradication (analyse ITT + kpa) | IC à 95 % | Taux de guérison de l'ulcère après le traitement (analyse MITT) | IC à 95 % |
|---|---------|--|-----------|---|-----------|
| Pantoprazole 40 mg + clarithromycine 500 mg + métronidazole 500 mg, tous 2 fois/jour pendant 1 semaine (PCM) | Étude 1 | 83 % | 75-90 % | 88 % | 80-93 % |
| | Étude 2 | 96 % | 91-98 % | Non évalué | |
| Pantoprazole 40 mg + amoxicilline 1 000 mg + clarithromycine 500 mg, tous 2 fois/jour pendant 1 semaine (PAC) | Étude 2 | 93 % | 88-97 % | Non évalué | |
| | Étude 3 | 86 % | 68-96 % | 88 % | 72-97 % |
| | Étude 4 | 86 % | 74-94 % | 92 % | 82-97 % |

ITT (intention de traiter) + kpa : Les patients qui étaient *H. pylori*-positifs lors de l'examen initial et qui ont complété le nombre de tests requis et ont obtenu des résultats valables (selon les critères de l'étude) lors des visites de suivi requises. Dans l'étude 1, 3 des 4 tests de dépistage de *H. pylori* devaient être complets et les résultats, valables. Étude 1 : Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi le test respiratoire à l'urée (UBT), des tests histologiques, des prélèvements pour culture et le test à l'uréase rapide pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 213 (ITT + kpa)

Étude 2 : Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi des tests UBT et le test à l'uréase rapide avant le traitement pour déceler la présence de *H. pylori* et des tests UBT après le traitement pour en vérifier la présence ou en confirmer l'éradication, n = 283 (ITT + kpa)

Étude 3 : Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi des tests UBT et le test à l'uréase rapide avant le traitement pour déceler la présence de *H. pylori* et des tests UBT et histologiques après le traitement pour en vérifier la présence ou en confirmer l'éradication, n = 62 (ITT + kpa)

Étude 4 : Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi le test à l'uréase rapide, des prélèvements pour culture et des tests histologiques avant le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, et des prélèvements pour culture et des tests histologiques après le traitement, n = 57 (ITT + kpa)

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

Le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études randomisées, à double insu, avec groupe parallèle et contrôle actif menées aux États-Unis. Les patients admissibles aux deux études avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (Hetzel-Dent) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence de l'œsophagite érosive (« rechute ») confirmée par endoscopie (évaluée aux mois 1, 3, 6 et 12).

Les comprimés antiacides Gelusil devaient être pris, au besoin, pour le soulagement symptomatique après au moins 5 minutes de douleur rétrosternale, de régurgitation d'acide gastrique ou de dysphagie, et non dans l'heure précédant ou suivant la prise du médicament à l'étude. Des endoscopies *ad hoc* ont été réalisées lorsque les symptômes du reflux gastro-œsophagien ont persisté pendant plus de 3 jours consécutifs. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour l'analyse primaire tandis que l'analyse discrète était secondaire. Dans les études américaines, on a observé un nombre limité de patients présentant une infection à *H. pylori*. Les résultats de ce sous-groupe de patients ne sont donc que quantitatifs.

Dans les études américaines, les résultats des analyses de Kaplan-Meier ont montré que la proportion cumulative de rechute avec le temps était liée à la dose administrée pour les groupes de traitement du pantoprazole. La proportion cumulative de rechute à 12 mois chez les patients traités par 20 mg de pantoprazole et 40 mg de pantoprazole a montré une différence statistiquement significative dans l'analyse des données regroupées (valeur $p = 0,001$) et dans l'analyse des données de l'une des deux études (3001A1-302-US : valeur $p = 0,012$, 3001A1-303-US : valeur $p = 0,052$) [les valeurs p ont été ajustées pour la comparaison par paire].

Figure 1 – Courbe de l'analyse de Kaplan-Meier; 3001A1-302-US

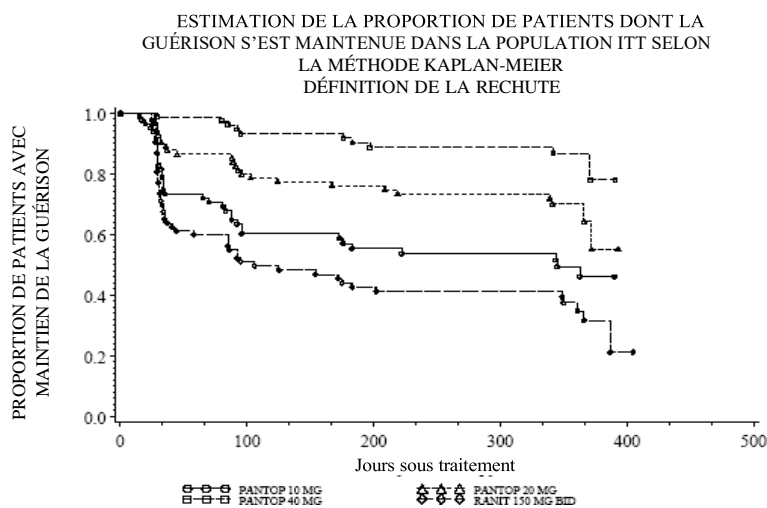
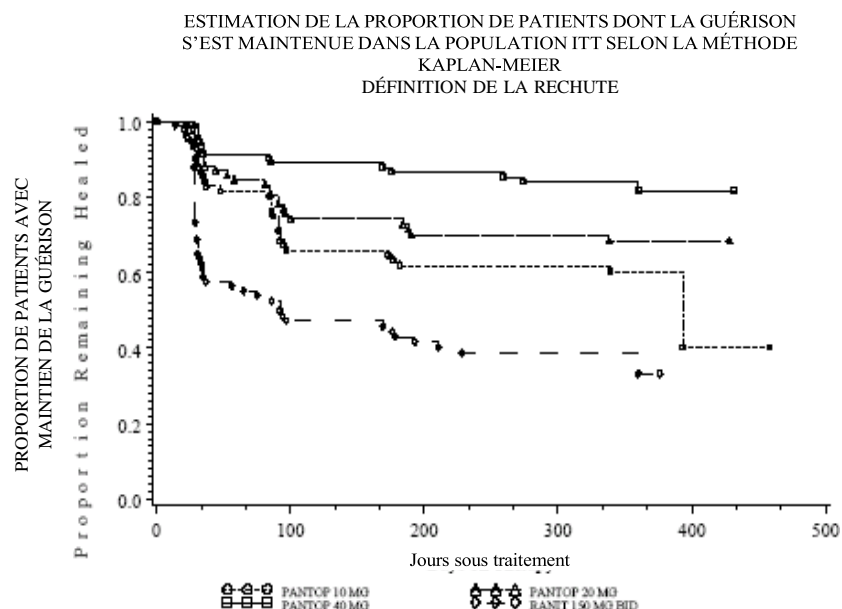


Figure 2 – Courbe de l'analyse de Kaplan-Meier; 3001A1-303-US



Dans l'analyse discrète des résultats regroupés issus des deux études américaines, la dose de 40 mg était significativement (valeur $p = 0,004$) plus efficace dans le groupe de patients ayant présenté un maintien de la guérison de l'œsophagite érosive que la dose de 20 mg (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 15. Maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive : Proportion de patients en rechute dans les études individuelles et les études regroupées à 12 mois (études américaines)

| | Pantoprazole à 20 mg n/N (%) | Pantoprazole à 40 mg n/N (%) | Ranitidine à 150 mg n/N (%) |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Étude 3001A1-302-US | | | |
| Mois 1 | 11/86 (12,8)* | 1/78 (1,3)* | 32/84 (38,1) |
| Mois 3 | 17/77 (22,1)* | 5/76 (6,6)* | 41/81 (50,6) |
| Mois 6 | 21/77 (27,3)* | 8/70 (11,4)* | 47/77 (61,0) |
| Mois 12 | 25/75 (33,3)* | 10/64 (15,6)*, ^a | 52/76 (68,4) |
| Étude 3001A1-303-US | | | |
| Mois 1 | 11/87 (12,6)* | 8/93 (8,6)* | 37/92 (40,2) |
| Mois 3 | 21/80 (26,3)* | 10/88 (11,4)* | 45/83 (54,2) |
| Mois 6 | 24/75 (32,0)* | 12/85 (14,1)* | 51/79 (64,6) |
| Mois 12 | 25/73 (34,2)* | 15/78 (19,2)* | 52/78 (66,7) |
| Données regroupées | | | |
| Mois 12 | 50/148 (33,8)* | 25/142 (17,6)*, ^a | 104/154 (67,5) |

* Statistiquement significatif entre le traitement et la ranitidine à un niveau de 0,05; ^a Statistiquement significatif entre 40 mg et 20 mg de pantoprazole avec ajustement de la valeur *p* (procédure de Holm). Âge moyen dans l'étude 302-US : 49,2 ans, âge moyen dans l'étude 303-US : 48,95 ans, 302-US : 28 % de femmes / 72 % d'hommes; 303-US : 38 % de femmes / 62 % d'hommes; 302-US : 3,9 % de Noirs, 4,1 % d'Hispaniques, < 1 % d'Asiatiques, 91 % de Blancs, < 1 % de patients d'autres origines; US-303 : 6,4 % de Noirs, 6,4 % d'Hispaniques, < 1 % d'Asiatiques, 86 % de Blancs, < 1 % de patients d'autres origines; US-302 : 85 % de patients ne présentant pas d'infection à *H. pylori*, 15 % de patients présentant une infection à *H. pylori*; US-303 : 88 % de patients ne présentant pas d'infection à *H. pylori*, 12 % de patients présentant une infection à *H. pylori*.

En outre, le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études de noninfériorité, randomisées, à double insu avec groupe parallèle réalisées en Europe. Les patients admissibles aux deux études présentaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (Savary-Miller) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence de l'œsophagite érosive (« rechute ») confirmée par endoscopie. Le pantoprazole à 40 mg n'est pas inférieur au pantoprazole à 20 mg, ce qui signifie que les patients traités par le pantoprazole à 40 mg n'ont pas montré une réduction moindre du pourcentage de rechute à 12 mois comparativement à ceux traités par le pantoprazole à 20 mg.

Tableau 16. Maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive : Proportion de patients en rechute dans les études individuelles et les études regroupées à 12 mois (études européennes)*

| Étude | Mois | Taux de rechute (%) | | Différence entre le traitement et l'IC à 95 % (%) |
|--------------------|------|---------------------|--------------------|---|
| | | Pantoprazole 40 mg | Pantoprazole 20 mg | |
| FK3028 | 12 | 39/174 (22) | 45/174 (26) | - 3,5 (- 12,4; 5,5) |
| FK3033 | 12 | 30/151 (20) | 49/161 (30) | - 10,6 (- 20; - 1) |
| Données regroupées | 12 | 69/325 (21) | 94/335 (28) | - 6,8 (- 13,4; - 0,3) |

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

* Ces études ont été réalisées entre 1993 et 1997; à cette époque, les méthodes de dépistage de *H. pylori* et d'éradication de *H. pylori* n'étaient pas mises en place à grande échelle.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à double insu, croisée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 64 volontaires asiatiques, hommes et femmes adultes normaux, en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés à enrobage entérosoluble AG-PANTOPRAZOLE SODIUM (pantoprazole sodique) à 40 mg (Angita Pharma Inc.) à celle des comprimés à enrobage entérosoluble PANTOLOC[®] (pantoprazole sodique) (Nycomed Canada Inc.). Les résultats de 61 des sujets sont résumés dans le tableau suivant.

| Pantoprazole (1 x 40 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude* | Référence [†] | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _{0-t} (ng*h/mL) | 10690,25 14124,10 (78,7) | 10084,60 13059,39 (77,58) | 106,19 | 98,37 -114,64 |
| AUC _{0-inf} (ng*h/mL) | 11270,93 15796,13 (88,98) | 10570,90 14447,07 (88,62) | 106,87 | 98,39 -116,08 |
| C _{max} (ng/mL) | 3444,30 3600,38 (27,94) | 3341,01 3463,91 (24,86) | 103,44 | 96,88-110,43 |
| T _{max} [§] (h) | 3,15 (32,07) | 2,86 (35,68) | | |
| T _{1/2} [€] (h) | 3,50 (89,09) | 3,21 (30,96) | | |

*Comprimés à enrobage entérosoluble AG-PANTOPRAZOLE SODIUM (pantoprazole sodique) à 40 mg (Angita Pharma Inc.)

[†] Comprimés à enrobage entérosoluble PANTOLOC[®] (pantoprazole sodique) à 40 mg (Nycomed Canada Inc.), achetés au Canada.

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Études *in vivo*

Des souris femelles ont été infectées à *Helicobacter felis* par gavage à raison de 10⁸ - 10⁹ bactéries par animal, les jours 1, 3 et 5 de l'étude. À partir du jour 8, les souris ont reçu trois fois par jour le placebo ou le traitement pharmacologique (pantoprazole et/ou amoxicilline, clarithromycine, tétracycline) pendant quatre jours. Un jour après l'administration du dernier traitement, on a sacrifié les souris et, aux fins de biopsie, procédé à des prélèvements de l'antré pylorique que l'on a soumis à un test à l'uréase rapide. Seuls les spécimens présentant une coloration violette furent considérés comme étant *Helicobacter*-positifs au test à l'uréase.

Tableau 17. Doses administrées des traitements pharmacologiques, nombre d'animaux infectés par groupe et taux d'élimination résultant de l'infection à *H. felis*

| Groupes sous traitement pharmacologique | Taux d'élimination |
|---|--------------------|
| Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 0 % |
| Amoxicilline 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 40 % |
| Amoxicilline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 100 % |
| Clarithromycine 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 10 % |

| Groupes sous traitement pharmacologique | Taux d'élimination |
|---|--------------------|
| Clarithromycine 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 70 % |
| Tétracycline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 20) | 55 % |
| Tétracycline 15,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 90 % |
| Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour + amoxicilline 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 100 % |
| Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour + clarithromycine 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10) | 90 % |
| Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour + tétracycline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 20) | 80 % |

Dans le groupe témoin des animaux infectés positifs sous placebo, 24 des 25 souris ont présenté un résultat positif au test à l'uréase rapide, alors que les résultats du test pour les animaux négatifs du groupe témoin (non infectés et sous placebo) ont tous été négatifs.

Le pantoprazole seul n'a eu aucun effet sur l'infection à *Helicobacter pylori*, tandis que dans le cadre de traitements d'association avec des antibiotiques, le pantoprazole a exercé un effet de potentialisation sur le taux d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. Les résultats font état d'un effet de potentialisation multiplié par environ six, à savoir que le pantoprazole conjointement à une faible dose d'un traitement par antibiotique a donné lieu à un taux d'éradication de l'infection supérieur ou à peu près égal à celui induit à la dose plus élevée de l'antibiotique respectif administré seul, dose qui était de cinq à six fois plus forte que la faible dose employée dans le cadre du traitement d'association.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Dans des études de toxicité aiguë chez les souris, on a trouvé que les valeurs moyennes de la dose létale (DL₅₀) pour le pantoprazole se situaient aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration i.v. et autour de 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes étaient d'environ 250 mg/kg pour l'administration i.v. et > 1 000 mg/kg pour l'administration orale.

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

Tableau 18. Études de toxicité aiguë avec le pantoprazole

| Espèce | Sexe | Voie d'administration | DL ₅₀ * approx. (mg/kg) |
|--------|------|-----------------------|------------------------------------|
| Souris | M | p.o. | > 1 000 |
| | F | p.o. | 747 |
| | M | i.v. | 399 |
| | F | i.v. | 395 |
| Rat | M | p.o. | 1 343 |
| | F | p.o. | 1 037 |
| | M | i.v. | 330 |
| | F | i.v. | 343 |
| Chien | M/F | p.o. | 300-1 000** |
| | M/F | i.v. | 150-300 |

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

** Sel sodique sous forme de poudre sèche dans des gélules.

Les symptômes observés après l'administration de doses létales orales ou i.v. étaient semblables chez les rats et les souris : les animaux ont manifesté de l'ataxie, une diminution de l'activité, de l'hypothermie et de la prostration. Les animaux survivants se sont rétablis sans incident. Chez des chiens ayant reçu des doses orales létales, on a observé du ptyalisme, des tremblements, de la léthargie, de la prostration et un coma; la mort est survenue le lendemain. On a noté de l'ataxie, des tremblements et une position en décubitus ventral aux doses orales et i.v. sublétales, mais les survivants se sont rétablis rapidement et semblaient revenus à leur état normal après la période d'observation de 2 semaines.

Toxicité chronique

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

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

L'hypergastrinémie était fonction de la dose reçue et a été observée à toutes les doses analysées dans les études mentionnées ci-dessus, mais elle était réversible à l'arrêt du traitement. Les effets médicamenteux sur l'estomac comprenaient l'augmentation du poids de l'estomac et des modifications de la morphologie de la muqueuse. Dans l'étude de 6 mois chez les rats, on a observé une augmentation du poids de l'estomac et des transformations cellulaires à toutes les doses. Dans l'étude de 1 mois chez les rats, on a décelé des modifications gastriques à 5 mg/kg, mais pas à 1 mg/kg. Chez les chiens, on a noté une hausse

du poids de l'estomac à toutes les doses étudiées. On n'a pas décelé de modification des cellules gastriques aux doses orales respectives de 7,5 ou 5 mg/kg dans les études de 1 et 6 mois menées chez les chiens. Chez les deux espèces, la plupart des effets gastriques étaient réversibles après une période de rétablissement de 4 ou 8 semaines. On estimait que l'hypergastrinémie et les modifications gastriques découlaient de l'action pharmacologique du composé, soit l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion acide.

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

Dans les études chez les animaux, l'activation thyroïdienne est due au métabolisme rapide des hormones thyroïdiennes dans le foie et on l'a décrite de façon semblable pour d'autres médicaments. Le poids de la thyroïde a augmenté chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg au cours de l'étude de 1 mois menée chez les rats et à 320 mg/kg chez les rats de l'étude de 6 mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes a été notée chez les femelles à ces doses, chez les rats recevant les doses de 50 et 300 mg/kg au cours de l'étude de 12 mois, ainsi que chez quelques femelles à 16 mg/kg durant l'étude de 6 mois. Il n'y a pas eu d'effet sur la thyroïde des rats à la dose orale de 5 mg/kg ou moins, même après 1 an. Chez le chien, on n'a pas observé d'effets sur la thyroïde après 4 semaines. On a observé de légères augmentations du poids de la thyroïde indépendantes de la dose administrée après 6 mois, mais sans transformations histologiques. Dans l'étude de 12 mois, les poids relatifs de la thyroïde chez le groupe à 60 mg/kg n'étaient que légèrement plus élevés que ceux des chiens témoins, et les changements n'ont été décelés sur le plan histologique que chez quelques animaux qui recevaient moins de 15 et 60 mg/kg. Chez les deux espèces, les modifications étaient réversibles.

On a noté une augmentation des valeurs de cholestérolémie dans tous les groupes des études de 6 et 12 mois chez les chiens et dans tous les groupes de l'étude de 12 mois chez les rats. Les hausses étaient légères, et réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans les études menées chez les chiens, des doses orales de pantoprazole à 15 mg/kg ou plus ont causé de l'œdème pulmonaire transitoire chez une proportion de chiens naïfs durant la première semaine d'administration du médicament. L'œdème pulmonaire a provoqué la mort chez quelques chiens après des doses orales répétées de 15 mg/kg ou plus. Tout semble

prouver que la toxicité pulmonaire est le fait d'un métabolite thiol qui ne survient pas chez l'humain. On n'a pas décelé de preuves d'œdème pulmonaire chez les chiens à une dose orale de 7,5 mg/kg, ni à 60 mg/kg lors d'une administration quotidienne pour une période de 6 ou 12 mois, après l'augmentation graduelle de la dose sur une période d'une semaine.

Dans une étude de quatre semaines sur la toxicité par voie orale, des chiens Beagle ont reçu des doses orales quotidiennes de produits commerciaux encapsulés incluant du pantoprazole, de la clarithromycine, du métronidazole et de l'amoxicilline. Des groupes de trois chiens et de trois chiennes ont reçu les doses quotidiennes suivantes de pantoprazole et/ou d'antibiotiques :

Groupe 1 - pantoprazole à 16 mg/kg

Groupe 2 - clarithromycine à 75 mg/kg + métronidazole à 50 mg/kg

Groupe 3 - pantoprazole à 16 mg/kg + amoxicilline à 120 mg/kg + métronidazole à 50 mg/kg

Groupe 4 - pantoprazole à 16 mg/kg + amoxicilline à 120 mg/kg + clarithromycine à 50 mg/kg

Groupe 5 - pantoprazole à 16 mg/kg + clarithromycine à 75 mg/kg + métronidazole à 50 mg/kg

Selon les résultats des examens histomorphologiques, le traitement avec la clarithromycine et le métronidazole seuls (Groupe 2) a induit une gastrite atrophique que les chercheurs n'ont pas observée lorsque ces produits étaient administrés concomitamment avec le pantoprazole. Dans le groupe 5, toutefois, les examens ont révélé que la muqueuse gastrique était dans son ensemble tout à fait normale, avec aucune diminution de sa hauteur. Suivant le rétablissement des chiens, on a également jugé que l'état des muqueuses était normal.

Dans tous les groupes ayant reçu de la clarithromycine (Groupes 2, 4, 5), on a constaté une inflammation et une hyperplasie de la vésicule biliaire, de même qu'une dégénérescence des papilles rénales. Ces altérations n'ont pas été observées chez les chiens du Groupe 5 suivant leur rétablissement (mis à part une tuméfaction et une coloration accrue des tubules), ce qui indique que ces effets sont réversibles. Une hypertrophie centrolobulaire bénigne a été observée dans le foie de la plupart des animaux.

Chez les chiens dont le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C s'est révélé positif avant le traitement, l'organisme responsable pseudo-*Helicobacter* a été éliminé dans les groupes 2 à 5 inclusivement, et son éradication a subsisté chez les animaux du Groupe 5 suivant leur rétablissement.

Sur la base des résultats de cette étude, on a conclu qu'aucun autre effet toxique n'a été observé lors de l'administration de différents antibiotiques en concomitance avec le pantoprazole.

Cancérogénicité :

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

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

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

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

L'étude microscopique de tissus du rat (première étude sur le pouvoir cancérogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a démontré une augmentation de la fréquence de manifestation de tumeurs hépatiques bénignes chez les groupes recevant 50 et 200 mg/kg, ainsi que de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles recevant la dose de 200 mg/kg. Il y avait une fréquence légèrement plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles dans le groupe à 150 mg/kg que dans l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. Il existait aussi d'autres modifications de la morphologie hépatique. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec la dose, et la nécrose hépatocellulaire a connu une hausse à la dose la plus élevée des études chez les rats et les souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez les souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles à 150 mg/kg ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de souris. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu un traitement à 50 mg/kg et chez les rats mâles ayant reçu un traitement à 200 mg/kg était aussi dans les limites observées chez les témoins historiques du rat. Ces tumeurs sont apparues

tard durant la vie des animaux et la plupart étaient bénignes. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs après des traitements prolongés au pantoprazole est associé à l'induction enzymatique menant à l'hépatomégalie et l'hypertrophie centrolobulaire et est caractérisé par l'induction tumorale de faible fréquence uniquement à des doses élevées. Étant donné que le pantoprazole agit de façon semblable au phénobarbital, en provoquant une hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire 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 cancérigène chez l'humain.

Chez les rats recevant 200 mg/kg/jour de pantoprazole, on a observé une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde. La fréquence de ces tumeurs de la thyroïde ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de rats. On n'a pas observé de néoplasme thyroïdien durant l'étude de 12 mois. La dose sans effet pour les rats et les rates est de 50 mg/kg, ce qui équivaut à 100 fois la dose la plus couramment employée chez les humains (c.-à-d. 40 mg). L'effet du pantoprazole sur la thyroïde est secondaire aux effets sur l'induction enzymatique du foie qui entraîne la stimulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. En conséquence, la production de thyrotropine (TSH) augmente et produit un effet trophique sur la glande thyroïdienne. Des études cliniques ont mis en évidence qu'il ne se produit ni induction enzymatique du foie, ni modifications des paramètres hormonaux de la thyroïde chez les humains, après l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole. Les tumeurs provoquées par le pantoprazole chez les rats et les souris étaient le résultat de mécanismes non génotoxiques non pertinents chez les humains. Les tumeurs ont été provoquées chez les rongeurs à des doses qui les ont soumis à des expositions plus élevées que lors d'une utilisation thérapeutique chez les humains. D'après les données cinétiques, les rats qui ont reçu 200 mg/kg de pantoprazole étaient soumis à une exposition 22,5 fois plus élevée que les humains qui reçoivent des doses orales de 40 mg. Les souris qui ont reçu 150 mg/kg ont été exposées à 2,5 fois plus de pantoprazole que les humains.

Génotoxicité :

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

Chez les rats mâles, le traitement par le pantoprazole à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg *per os* pendant 127 jours n'a pas affecté la fécondité. Chez des rates gravides, le traitement a provoqué des effets de toxicité foétale 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 augmente chez le fœtus peu avant la naissance, peu importe la voie d'administration.

Au cours d'une étude périnatale et postnatale portant sur la reproduction chez le rat et visant à évaluer le développement des os, des signes de toxicité chez les ratons (mortalité; poids corporel moyen, prise de poids corporel moyen et croissance des os plus faibles) ont été observés à des expositions (C_{max}) équivalant à environ deux fois l'exposition clinique chez l'humain. À la fin de la phase de rétablissement, les paramètres osseux étaient similaires dans l'ensemble des groupes, et les valeurs des variables pondérales tendaient également vers la réversibilité après une période de rétablissement sans médicament. Le taux de mortalité accru a seulement été signalé chez les ratons n'ayant pas encore été sevrés (jusqu'à 21 jours de vie, soit l'âge qui serait équivalent à 2 ans environ chez l'humain). On ignore la pertinence de ces constatations pour les enfants. Aucun effet indésirable n'a été observé lors d'une étude périnatale et postnatale antérieure menée chez le rat, dans le cadre de laquelle les doses administrées étaient légèrement inférieures à celles utilisées au cours de l'étude susmentionnée (3 mg/kg contre 5 mg/kg, respectivement). Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni d'effet tératogène.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}PANTOLOC® (comprimés entérosolubles, 20 mg et 40 mg), numéro de contrôle de la présentation : 255072, Monographie de produit, Takeda Canada Inc. (01 avril 2022)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrAG-PANTOPRAZOLE SODIUM

Comprimés à libération retardée de pantoprazole sodique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AG-PANTOPRAZOLE SODIUM** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AG-PANTOPRAZOLE SODIUM**.

Pourquoi utilise-t-on AG-PANTOPRAZOLE SODIUM?

AG-PANTOPRAZOLE SODIUM est utilisé pour traiter les troubles d'estomac liés à l'acide gastrique. Ces troubles comprennent les suivants :

- **Ulcères d'estomac.**
Un ulcère d'estomac est une lésion sur la paroi de l'estomac. On les appelle également des ulcères gastriques.
- **Ulcères duodénaux.**
Une lésion sur la paroi du duodénum. Le duodénum est le premier segment de l'intestin grêle.
- **Ulcères duodénaux provoqués par la bactérie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).**
AG-PANTOPRAZOLE SODIUM est utilisé en association avec deux antibiotiques.
- **Œsophagite par reflux.**
Il s'agit d'une grave forme de brûlures d'estomac.
- **Symptômes du reflux gastro-œsophagien (RGO).**
Les symptômes comprennent les brûlures d'estomac et la régurgitation d'acide gastrique. Le RGO est caractérisé par un reflux d'acide gastrique dans l'œsophage.
- **Troubles survenant lors de la prise d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).**
AG-PANTOPRAZOLE SODIUM empêche la formation d'ulcères de l'estomac et d'ulcères duodénaux.

Comment AG-PANTOPRAZOLE SODIUM agit-il?

AG-PANTOPRAZOLE SODIUM est un inhibiteur de la pompe à protons. Il réduit la quantité d'acide produite par votre estomac.

Quels sont les ingrédients d'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM?

Ingrédients médicinaux : pantoprazole sodique sesquihydraté

Ingrédients non médicinaux : Stéarate de calcium, dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, mannitol, hydroxypropylméthylcellulose, poly(éthylène glycol), carbonate de sodium anhydre, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de sodium, Eudragit (contient : copolymère d'acides éthylacrylate et méthacrylique, laurylsulfate de sodium et polysorbate) et jaune Opadry (contient : lécithine (soya), dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, alcool polyvinylique, talc et gomme de xanthane).

Composition de l'encre d'impression : laque, alcool isopropylique, oxyde de fer noir, alcool butylique normal, propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

AG-PANTOPRAZOLE SODIUM est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Comprimés à libération retardée 20 mg et à 40 mg

Ne pas utiliser AG-PANTOPRAZOLE SODIUM si :

- vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients de AG-PANTOPRAZOLE SODIUM?**);
- vous prenez de la rilpivirine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AG-PANTOPRAZOLE SODIUM, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et 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 suivants pourraient interagir avec AG-PANTOPRAZOLE SODIUM**).
- 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 perte de poids inexplicquée;
 - une diarrhée grave ou persistante;
 - des vomissements récurrents;
 - des vomissements sanglants;
 - des selles noirâtres;
 - de la fatigue (anémie);
 - de la difficulté à avaler;
 - des antécédents de troubles du foie;
- 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 :

Vous devez prendre AG-PANTOPRAZOLE SODIUM exactement tel que prescrit. 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.

L'utilisation d'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM pendant une longue période, en particulier de plus d'un an, peut entraîner l'apparition d'une masse (polype) dans l'estomac.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec AG-PANTOPRAZOLE SODIUM :

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

Comment prendre AG-PANTOPRAZOLE SODIUM :

- Prenez AG-PANTOPRAZOLE SODIUM le matin :
 - il peut être pris avec ou sans aliments.
- Avalez le ou les comprimés entiers avec de l'eau.
- Ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.

Dose habituelle chez l'adulte :

Votre médecin vous aura indiqué quelle dose vous devez prendre selon l'affection dont vous êtes atteint. Suivez à la lettre les instructions que votre médecin vous aura données, car il se peut qu'elles diffèrent de l'information fournie dans ce feuillet.

Votre médecin peut vous avoir prescrit AG-PANTOPRAZOLE SODIUM en même temps que deux antibiotiques pour traiter un ulcère causé par la bactérie *H. pylori*. AG-PANTOPRAZOLE SODIUM et les deux antibiotiques doivent être pris deux fois par jour, ou selon les directives de votre médecin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AG-PANTOPRAZOLE SODIUM, 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 :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Si c'est presque l'heure de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-PANTOPRAZOLE SODIUM?

Comme tous les médicaments, AG-PANTOPRAZOLE SODIUM peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires associés à AG-PANTOPRAZOLE SODIUM ont été généralement bénins et n'ont pas duré longtemps. Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AG-PANTOPRAZOLE SODIUM. Si vous ressentez

des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus communs sont les suivants :

- maux de tête
- diarrhée
- nausées

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 mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | 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> (inflammation de l'intestin). Les symptômes incluent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale. | | | ✓ |
| Colite microscopique (inflammation du tube digestif). Les symptômes comprennent une diarrhée aqueuse chronique, une douleur abdominale, des crampes ou ballonnements, une perte de poids, des nausées, l'évacuation incontrôlable des selles et des signes de déshydratation, c'est-à-dire soif intense, envie moins fréquente d'uriner, urine foncée, fatigue, étourdissements, confusion. Les symptômes de colite microscopique peuvent apparaître et disparaître fréquemment. Si vous | ✓ | | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| présentez une diarrhée aqueuse depuis plus de quelques jours, communiquez avec votre médecin. | | | |
|---|--|--|--|

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada

- en consultant 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 savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Conservez AG-PANTOPRAZOLE SODIUM à la température ambiante, 15-30 °C.

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

Pour en savoir plus sur AG-PANTOPRAZOLE SODIUM :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible 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 (www.angitapharma.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : le 27 septembre 2023