

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-PANTOPRAZOLE**

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

Norme de Teva

Inhibiteur de la pompe à protons

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 11 avril 2008

Date de révision :  
Le 19 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275827

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire</a>	05/2023
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Cas particuliers.....	12
7.1.1 Grossesse.....	12
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	14
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	17
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	17
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>18</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	18
9.4 Interactions médicament-médicament .....	19
9.5 Interactions médicament-aliments .....	22
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	22
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	22
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>22</b>

10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	25
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>28</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>28</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	29
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	36
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>38</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>39</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>47</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>48</b>

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

### 1 INDICATIONS

Teva-Pantoprazole (pantoprazole sodique sesquihydraté) est indiqué pour le traitement des affections nécessitant une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, par exemple :

- ulcère duodéal;
- ulcère gastrique;
- œsophagite par reflux;
- reflux gastro-œsophagien symptomatique (c'est-à-dire, régurgitation d'acide gastrique et brûlures d'estomac);
- prévention des lésions gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients qui ont besoin d'un traitement continu par des AINS et qui sont davantage exposés au risque de lésions des voies digestives supérieures causées par les AINS.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique ont été établies chez les personnes âgées; en conséquence, Santé Canada a autorisé toutes les indications d'emploi chez les patients âgés (Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [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 l'un des ingrédients, médicinaux ou non, de cette préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- L'administration concomitante de pantoprazole sodique et de rilpivirine est contre-indiquée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec des agents antirétroviraux](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

- Les patients devraient prendre la plus faible dose d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.
- L'interruption d'un traitement de longue durée par un IPP peut entraîner une aggravation des symptômes d'acidité et 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 Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Ulcère duodéal**

- La dose de Teva-Pantoprazole recommandée chez les adultes pour le traitement de l'ulcère duodéal est de 40 mg de pantoprazole par voie orale, une fois par jour le matin. La cicatrisation de l'ulcère est habituellement terminée au bout de 2 semaines, mais si tel n'est pas le cas, on recommande de prolonger le traitement initial pendant 2 autres semaines.

#### **Ulcère gastrique**

- La dose de Teva-Pantoprazole recommandée chez les adultes pour le traitement de l'ulcère gastrique est de 40 mg par voie orale, une fois par jour le matin. La cicatrisation de l'ulcère est habituellement terminée au bout de 4 semaines, mais si tel n'est pas le cas, on recommande de prolonger le traitement initial pendant 4 autres semaines.

#### **Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique**

- La dose de Teva-Pantoprazole recommandée chez les adultes pour le traitement des symptômes du RGO, brûlures d'estomac et régurgitation comprises, est de 40 mg par voie orale, une fois par jour pendant jusqu'à 4 semaines. Si un soulagement notable des symptômes n'est pas obtenu après cette période, d'autres tests devront être effectués.

#### **Œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

- La dose de pantoprazole recommandée chez les adultes pour le traitement de l'ulcère gastrique est de 40 mg par voie orale, une fois par jour 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.

- Le pantoprazole permet de maintenir efficacement la guérison de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, tant à raison de 20 mg que de 40 mg une fois par jour. Si le traitement d'entretien échoue avec la dose quotidienne de 20 mg, envisager l'utilisation de 40 mg une fois par jour comme traitement d'entretien.
- **Prévention des lésions gastro-intestinales causées par les AINS**  
La dose de pantoprazole recommandée chez les adultes est de 20 mg par voie orale, une fois par jour le matin.

### Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne employée chez les personnes âgées ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Voir [1.1 Enfants](#).

### 4.4 Administration

Les comprimés de pantoprazole sodique étant recouverts d'un enrobage entérosoluble, il ne faut ni les croquer ni les écraser, mais plutôt les avaler entiers avec un verre d'eau ou une autre boisson, soit avant, soit après ou encore pendant le petit déjeuner.

### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, prendre la dose omise aussitôt que possible, sauf si l'heure de la prochaine approche. Ne jamais prendre deux doses à la fois pour se rattraper, mais poursuivre plutôt le traitement selon l'horaire habituel.

## 5 SURDOSAGE

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

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération retardée / 20 mg et 40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)	Cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, croscarmellose sodique, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, mannitol, oxyde de fer jaune, phosphate disodique et stéarate de magnésium.

Teva-Pantoprazole (pantoprazole sodique) se présente sous la forme de comprimés à libération retardée pour administration par voie orale. Pourvus d'un enrobage entérosoluble, ces comprimés à libération retardée renferment du pantoprazole sodique sesquihydraté comme ingrédient actif et sont offerts en deux teneurs, la première contenant 45,1 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté (soit 40 mg de pantoprazole libre) par comprimé, et la seconde, 22,6 de pantoprazole sodique sesquihydraté (soit 20 mg de pantoprazole libre) par comprimé.

**20 mg** : Comprimés jaune de forme elliptique et biconvexes, dont les faces sont unies et dont les dimensions sont les suivantes :

- Largeur : 5,85 mm ± 0,29 mm
- Longueur : 8,35 mm ± 0,42 mm
- Offerts en flacons de 100 comprimés.

**40 mg** : Comprimés jaune de forme elliptique et biconvexes, dont les faces sont unies et dont les dimensions sont les suivantes :

- Largeur : 6,35 mm ± 0,32 mm
- Longueur : 12,00 mm ± 0,60 mm.
- Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### *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. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

### Carcinogenèse et mutagenèse

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

Chez le rat, on considère que le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes dans l'estomac est attribuable à la hausse des concentrations de gastrine qui survient au cours du traitement prolongé. Des résultats semblables ont été observés après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. Pour plus de détails à ce sujet, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

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

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

On a signalé des interactions entre les IPP et certains médicaments antirétroviraux. L'importance clinique et les mécanismes responsables de ces interactions ne sont pas toujours connus. Un changement du pH gastrique pourrait modifier l'absorption des antirétroviraux. D'autres mécanismes possibles feraient intervenir le CYP2C19 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### *Rilpivirine*

La coadministration est contre-indiquée en raison d'une diminution significative de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### *Atazanavir et nelfinavir*

La coadministration avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir les monographies de REYATAZ<sup>MD</sup> et VIRACEPT<sup>MD</sup>). Si l'administration concomitante de Teva-Pantoprazole et d'atazanavir est jugée indispensable, on recommande d'assurer une surveillance clinique étroite et d'administrer une dose de 400 mg d'atazanavir en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de Teva-Pantoprazole ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de REYATAZ<sup>MD</sup>).

#### *Saquinavir*

Si Teva-Pantoprazole est coadministré avec l'association saquinavir/ritonavir, on recommande la prudence et la surveillance de l'apparition potentielle de toxicités liées au saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation des triglycérides, une thrombose veineuse profonde et un allongement de l'intervalle QT. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée, d'un point de vue de l'innocuité, pour chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE<sup>MD</sup>).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### *Hypomagnésémie*

Une hypomagnésémie, tant symptomatique qu'asymptomatique, a été signalée chez des patients traités par un IPP pendant au moins 3 mois; dans la plupart des cas, ils avaient été traités pendant au moins 1 an. Les effets indésirables graves associés comprenaient la tétanie,

des épisodes d'arythmie et des crises convulsives. L'hypomagnésémie peut mener à une hypocalcémie et/ou à une hypokaliémie ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie (et de l'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie associée à l'hypomagnésémie) a nécessité une recharge en magnésium et l'arrêt du traitement par l'IPP.

Dans le cas des patients qui doivent recevoir un traitement de longue durée ou qui prennent un IPP 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 du traitement par l'IPP, puis régulièrement par la suite.

L'utilisation prolongée d'un IPP peut entraîner une hypomagnésémie.

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

L'utilisation prolongée d'IPP peut nuire à l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> qui se lie aux protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) ([voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Autres](#)).

### **Appareil digestif**

L'utilisation prolongée de pantoprazole sodique est associée à une augmentation du risque de polypes des glandes fundiques, surtout après un an ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). La plupart de ces polypes sont asymptomatiques. Administrer l'IPP à la plus faible dose et pendant la plus courte période compatible avec un traitement approprié de l'affection.

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

En règle générale, la dose quotidienne de pantoprazole chez les patients qui présentent une hépatopathie grave ne devrait pas dépasser 20 mg. [Voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers.](#)

### **Système immunitaire**

#### *Réactions cutanées graves*

Des réactions cutanées graves, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), une pustulose exanthématique aiguë généralisée et un érythème polymorphe, ont été signalées en association avec l'utilisation d'IPP. Cesser le traitement par le pantoprazole dès l'apparition des premiers signes ou symptômes de réactions cutanées graves ou de tout autre signe d'hypersensibilité et envisager une évaluation complémentaire. Lors de la prescription, il convient d'informer les patients des signes et symptômes et de leur conseiller de

surveiller attentivement l'apparition de réactions cutanées. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

#### *Lupus cutané érythémateux subaigu*

Des cas de lupus cutané érythémateux subaigu (LCES) ont été signalés avec l'emploi des IPP. Si des lésions apparaissent — en particulier sur des zones exposées au soleil — et qu'elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement, et ce dernier devrait envisager une interruption du traitement par Teva-Pantoprazole. Le risque de LCES avec un IPP donné peut être plus élevé en cas de survenue antérieure de LCES avec un autre IPP. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

### **Surveillance et épreuves 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 Teva-Pantoprazole doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

### **Appareil locomoteur**

#### *Fractures osseuses*

Selon plusieurs études d'observation publiées, le traitement par un IPP pourrait être associé à une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. On a observé une augmentation du risque de fracture chez les patients ayant reçu un traitement de longue durée (1 an ou plus) par de fortes doses, c'est-à-dire plusieurs doses par jour, d'un IPP. Les patients devraient prendre la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, selon l'affection à traiter. Les patients présentant un risque de fractures ostéoporotiques devraient être traités conformément aux lignes directrices établies. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### **Fonction rénale**

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

### **Peau**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#).

## 7.1 Cas particuliers

### 7.1.1 Grossesse

Le pantoprazole n'a pas encore fait l'objet d'études adéquates ou rigoureusement contrôlées chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. Le pantoprazole sodique ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus. Voir aussi [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

### 7.1.2 Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. On a observé que le pantoprazole était excrété dans le lait maternel humain. Le pantoprazole sodique ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, sauf si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Règle générale, la dose quotidienne employée chez les personnes âgées ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#).

Il faut sopeser les bienfaits des IPP en regard du risque accru de fractures, étant donné qu'il est possible que les patients de ce groupe d'âge (> 71 ans) présentent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si la prise d'un IPP est nécessaire, il faut administrer le traitement avec prudence, en respectant les lignes directrices établies (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants (qui sont ceux qui ont été observés le plus souvent) ont été signalés chez les patients ayant reçu 40 mg de pantoprazole sodique une fois par jour dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée d'au moins 6 mois : céphalées (2,1 %), diarrhée (1,6 %), nausées (1,2 %).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Des effets indésirables ont été notés au cours d'essais cliniques contrôlés chez plus de 13 000 patients ayant reçu du pantoprazole sodique seul pour le traitement d'affections exigeant une acido-suppression. Les effets indésirables ci-dessous, considérés par le responsable de l'étude comme étant possiblement, probablement ou assurément associés au traitement, ont été signalés chez des patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole sodique une fois par jour dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de longue durée (au moins 6 mois).

**Tableau 2 – Effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % et considérés par le responsable de l'étude comme étant possiblement, probablement ou assurément associés à l'administration du pantoprazole à 40 mg**

Terme privilégié	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Céphalée	24	2,1
Diarrhée	18	1,6
Nausée	13	1,2

Aucune de ces réactions indésirables n'a été signalée chez plus de 1 % des patients ayant reçu un traitement prolongé à raison de 20 mg par jour.

De plus, les manifestations indésirables suivantes, considérées par le responsable de l'étude comme n'étant pas ou probablement pas liées au traitement, ont été signalées à une fréquence  $\geq 1$  % chez les sujets ayant reçu du pantoprazole (20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de courte et de longue durée.

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq$  1 % chez les patients ayant reçu le pantoprazole sodique à 20 mg ou à 40 mg**

Troubles gastro-intestinaux :	Diarrhée
Troubles généraux :	Affection pseudo-grippale
Troubles du système nerveux :	Céphalées

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables de fréquence comprise entre 0,1 % et 1 % chez les patients ayant reçu le pantoprazole à raison de 20 mg sont listés ci-dessous en fonction du système corporel touché.

Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, flatulence, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, distension abdominale, polypes gastriques, selles molles, selles abondantes, éructation, dyspepsie, nausées, constipation
Troubles généraux	Fatigue
Troubles hépatobiliaires	Hausse de l'alanine-aminotransférase, élévation de l'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, augmentation des transaminases
Épreuves de laboratoire	Hyperglycémie
Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdissements, vertiges
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit, éruptions cutanées
Organes des sens	Troubles de la vue
Autres réactions	Diminution de la libido

D'autres effets indésirables de fréquence comprise entre 0,1 % et 1 % chez les patients ayant reçu le pantoprazole à raison de 40 mg sont listés ci-dessous en fonction du système corporel touché.

Appareil cardiovasculaire	Augmentation de la pression sanguine, hypertension, anomalies de l'ECG
Troubles gastro-intestinaux	Flatulence, distension abdominale, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, selles molles, aggravation du reflux gastro-œsophagien, polypes gastriques, malaises abdominaux, sensibilité abdominale, constipation,

	éruption, vomissements, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, œsophagite
Troubles généraux	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Troubles hépatobiliaires	Hausse de l'alanine-aminotransférase, élévation de l'aspartate-aminotransférase, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, augmentation des transaminases
Épreuves de laboratoire	Hypertriglycémie
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit, gain pondéral
Troubles du système nerveux	Dysgueusie, étourdissements, migraine, vertiges
Appareil respiratoire	Toux
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit, éruptions cutanées
Organes des sens	Xérostomie, vue brouillée
Autres réactions	Néoplasmes

Les effets indésirables ci-dessous, considérés par le responsable de l'étude comme étant possiblement, probablement ou assurément associés au traitement, ont été signalés chez des patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole une fois par jour dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée maximale de 3 mois (essais de courte durée).

Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, flatulence, nausées, constipation, douleurs abdominales
Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdissements
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit

Les effets indésirables graves ci-dessous, peu importe le rapport de cause à effet, ont été signalés à une fréquence < 0,1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole sodique 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.

<b>Système ou appareil</b>	<b>Peu courant : ≥ 1/1000 à &lt; 1/100 (≥ 0,1 % et &lt; 1 %);</b>	<b>Rare : ≥ 1/10 000 et &lt; 1/1000 (≥ 0,01 % et &lt; 0,1 %)</b>	<b>Très rare : &lt; 1/10 000 (&lt; 0,01 %), y compris les cas isolés</b>
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique		Agranulocytose	Thrombocytopénie; leucopénie; pancytopénie
Troubles oculaires		Perturbations de la vue/vue brouillée	
Troubles gastro-intestinaux	Nausées/ vomissements; distension abdominale et ballonnement; constipation; sécheresse buccale; douleur et gêne abdominales		
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle; œdème périphérique	
Troubles hépatobiliaires	Hausse des enzymes hépatiques (transaminases, γ-GT)	Hausse de la bilirubine	
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité (comprenant réactions et choc anaphylactiques)	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Hyperlipidémie et hausse des lipides (triglycérides, cholestérol); variation pondérale	
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		Myalgie; arthralgie	
Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Dysgueusie	
Troubles psychiatriques	Troubles du sommeil	Dépression (et toute aggravation)	Désorientation (et toute aggravation)

Système ou appareil	Peu courant : ≥ 1/1000 à < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %);	Rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %)	Très rare : < 1/10 000 (< 0,01 %), y compris les cas isolés
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		Gynécomastie	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée/exanthème/éruption; prurit	Urticaire; œdème de Quincke	

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

Reportez-vous aux sous-sections Troubles hépatobiliaires et Épreuves de laboratoire des sections [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). Voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#).

#### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées depuis la commercialisation du pantoprazole sodique; la possibilité qu'elles aient pu être causées par ce médicament 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.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique	Éosinophilie
Troubles auditifs et labyrinthiques	Acouphène
Troubles oculaires	Photophobie
Troubles gastro-intestinaux	Pancréatite; augmentation de la salivation, colite microscopique
Troubles hépatobiliaires	Lésion hépatocellulaire; ictère; insuffisance hépatocellulaire
Examens	Hausse de la créatine phosphokinase
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hyponatrémie; hypomagnésémie; hypocalcémie*; hypokaliémie*; augmentation de l'appétit
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Ostéoporose et fractures ostéoporotiques; rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux	Neuropathie optique ischémique antérieure; trouble de l'élocution; tremblements; paresthésie
Troubles psychiatriques	Hallucinations; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi qu'aggravation des symptômes préexistants, le cas échéant); nervosité
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) (pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale); hématurie
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Impuissance
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS); érythème polymorphe; érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell); photosensibilité; réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS; parfois mortel); pustulose exanthématique aiguë généralisée** ; alopecie; acné; dermatite exfoliative

\* Pourrait être liée à la présence d'hypomagnésémie.

\*\* Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#).

Des cas de réactions indésirables cutanées graves et de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#).

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le pantoprazole subit un métabolisme hépatique important, au cours duquel il est d'abord soumis à une oxydation par le cytochrome P<sub>450</sub>. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2C19) et d'autres voies métaboliques, y compris l'oxydation par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4). Elle est suivie d'une sulfoconjugaison (réaction de phase II non saturable, indépendante du cytochrome P<sub>450</sub>). Selon certaines études pharmacocinétiques menées chez l'humain sur les interactions médicamenteuses, le métabolisme oxydatif du médicament n'est pas inhibé par l'administration concomitante d'autres agents. L'administration chronique de pantoprazole

sodique (et d'antipyrine, comme marqueur) n'induit pas le système CYP<sub>450</sub>. Le pantoprazole cause une inhibition de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique. Par conséquent, le pantoprazole peut entraver l'absorption de médicaments dont la biodisponibilité dépend fortement du pH gastrique (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

*Autres* : En règle générale, l'administration quotidienne du médicament avec un antiacide quelconque pendant une période prolongée (c.-à-d. durant plus de 3 ans) peut entraîner une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie. La documentation médicale faisant état de cas rares de carence en cyanocobalamine associée à l'administration de traitements contre l'acidité gastrique, une telle éventualité doit être envisagée 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 la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 4 – Interactions médicamenteuses potentielles ou établies**

Médicament administré en concomitance	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	EC	Aucun effet clinique	L'utilisation concomitante d'antiacides ne modifie pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.
Antirétroviraux	T	↓rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑saquinavir	<p>Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec des agents antirétroviraux</a>.</p> <p><i>Rilpivirine</i> : La coadministration est contre-indiquée en raison d'une diminution significative de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>.</p> <p><i>Atazanavir</i> : La coadministration de pantoprazole avec</p>

		<p>l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a considérablement réduit la C<sub>max</sub> plasmatique et l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé recevant de l'atazanavir ou de l'atazanavir/ritonavir (<i>voir la monographie de REYATAZ<sup>MD</sup></i>).</p> <p><i>Nelfinavir</i> : La coadministration de pantoprazole avec le nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec le nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a sensiblement réduit l'ASC et la C<sub>max</sub> du nelfinavir (respectivement de 36 % et 37 %) et de son métabolite actif M8 (respectivement de 92 % et 89 %) (<i>voir la monographie de VIRACEPT<sup>MD</sup></i>).</p> <p><i>Saquinavir</i>: En raison d'une augmentation de l'exposition au saquinavir et, de ce fait, d'un risque de toxicités liées au saquinavir (<i>voir la monographie d'INVIRASE<sup>MD</sup></i>), la coadministration de saquinavir nécessite prudence et surveillance, en plus d'une réduction potentielle de la dose de saquinavir.</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec le saquinavir/ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du</p>
--	--	--

			saquinavir de 82% et la C <sub>max</sub> de 75 %.
Méthotrexate	ÉC	Aucun effet clinique	<p>Selon des comptes rendus de cas, des études de pharmacocinétique de population qui ont été publiées ainsi que des analyses rétrospectives, l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (en particulier à doses élevées) pourrait entraîner une hausse des taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et en prolonger la présence dans le sang. Cela dit, aucune étude officielle sur l'interaction entre le méthotrexate et les IPP n'a été menée.</p> <p>Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi concomitant avec le méthotrexate.</a></p>
Warfarine	ÉC, EC	↑ RIN et temps de Quick	<p>Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction pendant l'administration concomitante de warfarine au cours d'études de pharmacocinétique cliniques, quelques cas isolés de variations du RIN ont été signalés durant le traitement concomitant depuis la mise sur le marché du produit. Par conséquent, on recommande de surveiller le temps de Quick et/ou le RIN après le début ou la fin du traitement par le pantoprazole, de même qu'en cas d'utilisation intermittente chez tout patient recevant des anticoagulants coumariniques.</p>

ÉC : Étude de cas; EC : Essai clinique; T : Interaction théorique; RIN : rapport international normalisé

## **Interactions avec les inducteurs, les inhibiteurs et les substrats du cytochrome P450**

Le pantoprazole sodique n'interagit pas avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac, le naproxène, le piroxicam, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, l'antipyrine, le diazépam, la phénytoïne, la nifédipine, la théophylline, la digoxine, les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol, et la cyclosporine.

### **9.5 Interactions médicament-aliments**

La consommation d'aliments ne modifie pas la pharmacocinétique (ASC et  $C_{max}$ ) du pantoprazole sodique. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

### **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

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

La plupart des IPP, pantoprazole compris, ont donné lieu à des cas de résultats faussement positifs lors de certains dépistages urinaires du tétrahydrocannabinol (THC). Une autre méthode doit donc être employée pour confirmer si le résultat est réellement positif ou non.

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Teva-Pantoprazole doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Propriétés pharmacodynamiques](#).

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Teva-Pantoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase), l'enzyme gastrique à l'origine de la sécrétion d'acide gastrique par les cellules pariétales de l'estomac. Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui, après absorption, s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales de l'estomac. Il y est alors converti en sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe sélectivement à la région de translocation des protons de l'enzyme à l' $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Le pantoprazole exerce son effet en milieu acide ( $pH < 3$ ) et est pratiquement inactif lorsque le pH est plus élevé. Ses effets pharmacologiques et thérapeutiques proviennent de son action sur les cellules pariétales sécrétrices d'acide. Puisque le pantoprazole a une action distale au niveau

des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus (p. ex., acétylcholine, histamine, gastrine).

Dans le cadre d'études internationales de longue durée regroupant plus de 800 patients, le taux de gastrinémie à jeun pré-thérapeutique 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des études cliniques portant sur l'administration 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. L'administration quotidienne d'une dose orale de 40 mg a entraîné un taux d'inhibition 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 IPP 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 épreuves de laboratoire](#)).

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

**Tableau 5 — Inhibition du débit d'acide gastrique issu de la stimulation de la sécrétion par la pentagastrine (DSAP), mesurée pendant 4 à 7 heures après l'administration d'une dose orale unique de pantoprazole ou de placebo à des volontaires en bonne santé**

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

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

**Tableau 6 — Effets d'un traitement de 1 semaine comprenant l'administration orale d'un placebo, de 40 mg de pantoprazole le matin ou de 300 mg de ranitidine le soir à des volontaires en bonne santé**

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

\*  $p < 0,05$  p/r à la ranitidine

L'augmentation de la dose quotidienne de pantoprazole, soit de 40 mg à 80 mg, ne s'est pas traduite par une hausse significative du pH moyen sur 24 heures.

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

40 mg	80 mg	
3,8	3,85	Non significatif

Par conséquent, l’administration de 40 mg de pantoprazole une fois par jour devrait permettre de traiter efficacement la plupart des patients atteints d’un trouble acido-peptique.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques moyens du pantoprazole sodique, après administration d’une dose orale unique chez des adultes en bonne santé**

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC (µg•h/mL)
40	2,5	2 – 3	1	5

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

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

#### Absorption

Le pantoprazole est absorbé rapidement après administration d’un comprimé entérosoluble à 40 mg. Mesurée par rapport à la voie i.v., la biodisponibilité orale du pantoprazole atteint 77 % et demeure constante avec l’administration de doses multiples. La C<sub>max</sub> obtenue après administration d’une dose de 40 mg par voie orale s’élève à environ 2,5 µg/mL et le t<sub>max</sub> se situe entre 2 et 3 heures. L’ASC, quant à elle, avoisine les 5 µg•h/L. Ni l’ASC (biodisponibilité), ni la C<sub>max</sub> ne sont affectées par la prise concomitante d’aliments. Toutefois, la prise concomitante d’un déjeuner très calorique retarde quelque peu l’atteinte des concentrations sériques

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

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

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Des études menées chez l'humain indiquent que le pantoprazole n'entraîne ni inhibition, ni activation du cytochrome P450 (CYP450) hépatique.

Le pantoprazole est métabolisé par le foie. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des dérivés sulfoconjugués formés après déméthylation du cycle pyridinique, le groupement sulfoxyde étant soit conservé (M2, principal métabolite), soit oxydé en sulfone (M1) ou réduit en sulfure (M3). Ces métabolites se retrouvent également dans l'urine (M2 étant le plus abondant), qui contient aussi des glucuronoconjugués.

### **Élimination**

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

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 cas particuliers**

- **Enfants**  
Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.
- **Personnes âgées**

Après administration de 40 mg de pantoprazole par voie orale pendant 7 jours consécutifs, l'ASC et la  $C_{max}$  observées chez des volontaires âgés accusaient une augmentation de 35 % et 22 % respectivement par rapport aux valeurs mesurées chez les volontaires plus jeunes. Dans le cas d'une dose unique de 40 mg administrée par voie orale, les hausses correspondantes sont de 43 % pour l'ASC et de 26 % pour la  $C_{max}$ . Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne employée chez les personnes âgées ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé.

- **Insuffisance hépatique**

Par rapport aux valeurs observées chez les sujets en bonne santé, la demi-vie observée après administration d'une dose de 40 mg de pantoprazole sodique à des patients atteints d'une cirrhose du foie est passée à 7 à 9 h, tandis que l'ASC a augmenté par un facteur de 5 à 7 et la  $C_{max}$ , par un facteur de 1,5. Des hausses semblables ont été observées après administration d'une dose de 20 mg, l'ASC augmentant par un facteur de 5,5 chez les cirrhotiques et la  $C_{max}$ , par un facteur de 1,3. Si l'on tient compte du fait que la pharmacocinétique du pantoprazole sodique est linéaire, l'ASC chez les patients atteints d'une cirrhose grave recevant 20 mg est 2,75 fois plus élevée que l'ASC observée chez les volontaires sains recevant 40 mg. Par conséquent, la dose quotidienne maximale chez les personnes souffrant d'hépatopathie grave ne devrait généralement pas dépasser 20 mg.

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique du pantoprazole est semblable chez les sujets atteints d'insuffisance rénale avancée et chez les sujets en bonne santé. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux et chez les patients sous hémodialyse, étant donné que l'ASC ne diffère que de 4 % entre les dialysés et les non dialysés.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans l'emballage recommandé.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune directive particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

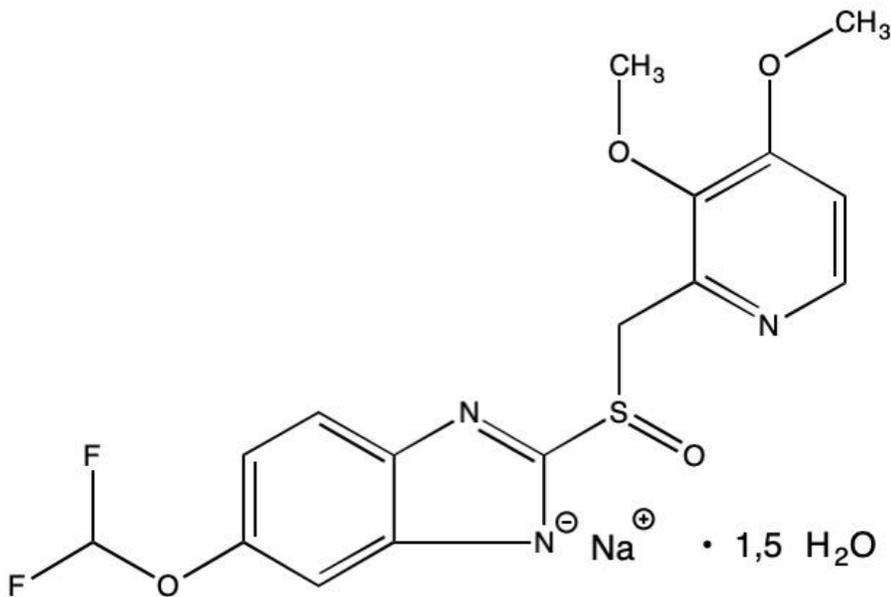
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Pantoprazole sodique sesquihydraté

Dénomination systématique : 5-(Difluorométhoxy)-2-[[[(3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1-*H*-benzimidazole sodique sesquihydraté

Formule et masse moléculaires :  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1,5 H_2O$  ; 432,4 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : Entièrement soluble dans l'eau et l'éthanol (96 %),  
pratiquement insoluble dans l'hexane.

pKa : 8,29

pH [solution aqueuse à 1 % p/v] à environ 25 ± 2 °C : Environ 10,59

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Diminution de la sécrétion d'acide gastrique

##### *Reflux gastro-œsophagien symptomatique*

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la guérison du reflux gastro-œsophagien (RGO) chez l'adulte**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) [années]	Sexe
M3-323 (337/2003)	Étude comparative multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire des patients dans des groupes parallèles	Pantoprazole magnésien : 40 mg <i>po qd</i> pendant 4-8 semaines Pantoprazole sodique : 40 mg, <i>po qd</i> pendant 4-8 semaines	Total = 636 Pantoprazole magnésien : 322 Pantoprazole sodique : 314	18-84	Hommes et femmes

*Résultats d'étude* : Une étude américaine contrôlée par placebo menée auprès de 538 patients a révélé que dès le premier jour de traitement, les sujets ayant reçu du pantoprazole sodique à raison de 40 mg ont été beaucoup plus nombreux à connaître un soulagement complet des brûlures d'estomac (pyrosis) diurnes et nocturnes et une absence de régurgitation que ceux qui ont reçu le placebo. De plus, les patients sous pantoprazole sodique ont consommé nettement moins de comprimés d'antiacides par jour que ceux qui ont reçu le placebo.

De même, dans une deuxième étude américaine menée chez 215 sujets, une proportion significativement plus élevée de patients sous pantoprazole sodique que de patients sous nizatidine à 150 mg deux fois par jour a connu un soulagement complet des brûlures d'estomac nocturnes et des problèmes de régurgitation dès le premier jour du traitement, ainsi que des brûlures d'estomac diurnes dès le deuxième jour. En outre, les patients sous pantoprazole sodique ont consommé nettement moins de comprimés d'antiacides par jour que les patients sous nizatidine.

#### ***Prévention des lésions gastro-intestinales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)***

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la prévention des lésions gastro-intestinales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez l'adulte**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) [années]	Sexe
129/2000	Étude comparative multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire des patients dans des groupes parallèles menée chez des sujets de $\geq 55$ ans souffrant de maladie rhumatismale sous-jacente nécessitant un traitement continu à l'aide d'au moins 1 AINS	Pantoprazole : 20 mg ou 40 mg <i>po qd</i> pendant 6 mois  ou  Oméprazole : 20 mg <i>po qd</i> pendant 6 mois	Total : 595 Pantoprazole 20 mg : 196  Pantoprazole 40 mg : 199  Oméprazole : 200	30-89	Hommes (172) et femmes (423)
205/2000	Étude comparative multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire des patients dans des groupes parallèles menée chez des sujets de $\geq 55$ ans souffrant de maladie	Pantoprazole : 20 mg <i>po qd</i> pendant 6 mois  ou  Misoprtol : 400 $\mu\text{g}$ (200 $\mu\text{g}$ <i>bid</i> ), <i>po</i> pendant 6 mois	Total : 515 Pantoprazole : 257  Misoprostol : 258	31-93	Hommes (139) et femmes (376)

	rhumatismale sous-jacente nécessitant un traitement continu à l'aide d'au moins 1 AINS				
--	--	--	--	--	--

*Plan des essais et démographie des études* : Deux études pivots ont été menées pour explorer l'effet du pantoprazole sodique dans la prévention des lésions gastro-intestinales visibles à l'endoscopie chez des patients qui ne présentaient pas de lésions endoscopiques au départ, mais qui étaient exposés à un risque accru de lésions gastro-intestinales hautes associées à la prise d'AINS ([Tableau 10](#)).

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

- a) Échec thérapeutique – « Détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions et/ou pétéchies dans l'estomac ou le duodénum, et/ou œsophagite par reflux et/ou effet indésirable (jugés comme « probablement » ou « assurément » liés au médicament à l'étude), et/ou symptômes gastro-intestinaux menant à la fin prématurée de l'étude »
- b) Échec endoscopique – « Détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions/pétéchies dans l'estomac ou le duodénum, et/ou œsophagite par reflux »
- c) Échec symptomatique – « Survenue de symptômes gastro-intestinaux graves tels que brûlure d'estomac, douleur épigastrique, sensation d'oppression rétrosternale, douleur abdominale, éructation d'air, éructation d'acide, douleur à la déglutition, nausées, haut-le-cœur, vomissement (souvent appelés collectivement *symptômes dyspeptiques*), y compris les événements indésirables d'intensité graves liés au moins « probable » concernant le tractus gastro-intestinal [*sic*].

*Résultats d'études* : Les résultats des études menées chez des patients ayant besoin de prendre des AINS continuellement et à risque accru de lésions gastro-intestinales associées aux AINS sont présentés dans le [tableau 11](#).

**Table 11 – Effet du pantoprazole sodique dans la prévention des lésions gastro-intestinales visibles à l'endoscopie chez des patients exposés à un risque accru de lésions gastro-intestinales hautes associées à la prise continue d'AINS**

En rémission d'après les critères d'efficacité	Intervalle (mois)	Étude 1 : Pantoprazole 20 mg <i>qd</i> (P20) c./à pantoprazole 40 mg <i>qd</i> (P40) c./à oméprazole 20 mg <i>qd</i> (O20)	Étude 2 : Pantoprazole 20 mg <i>qd</i> (P20) c./à misoprostol 200 µg <i>bid</i> (M200)
		Taux de rémission (%)	Taux de rémission (%)

		<b>P20</b> n = 196	<b>P40</b> n = 199	<b>O20</b> n = 200	<b>P20</b> n = 257	<b>M200</b> n = 258	<b>Valeur p</b> <b>P20 p/r à</b> <b>M200</b>
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

Sont réputés « en rémission » les patients n'entrant dans aucune de ces catégories (p. ex. « échec thérapeutique », « échec endoscopique » ou « échec symptomatique » après 6 mois).

Les taux de rémission ont été obtenus par soustraction des échecs de 100 %.

Dans une étude d'une durée de 6 mois menée chez 595 patients devant prendre des AINS continûment (étude 129/2000), l'administration de 20 mg *qd* de pantoprazole s'est révélée équivalente à l'administration de 40 mg *qd* de pantoprazole ainsi qu'à l'administration de 20 mg *qd* d'oméprazole dans cette indication.

Dans une deuxième étude d'une durée de 6 mois menée chez 515 patients devant prendre des AINS continûment (étude 205/2000), l'administration de 20 mg *qd* de pantoprazole s'est révélée non seulement équivalente, mais également significativement supérieure, sur le plan statistique, à l'administration de 200 µg *bid* de misoprostol eu égard aux résultats symptomatiques et endoscopiques.

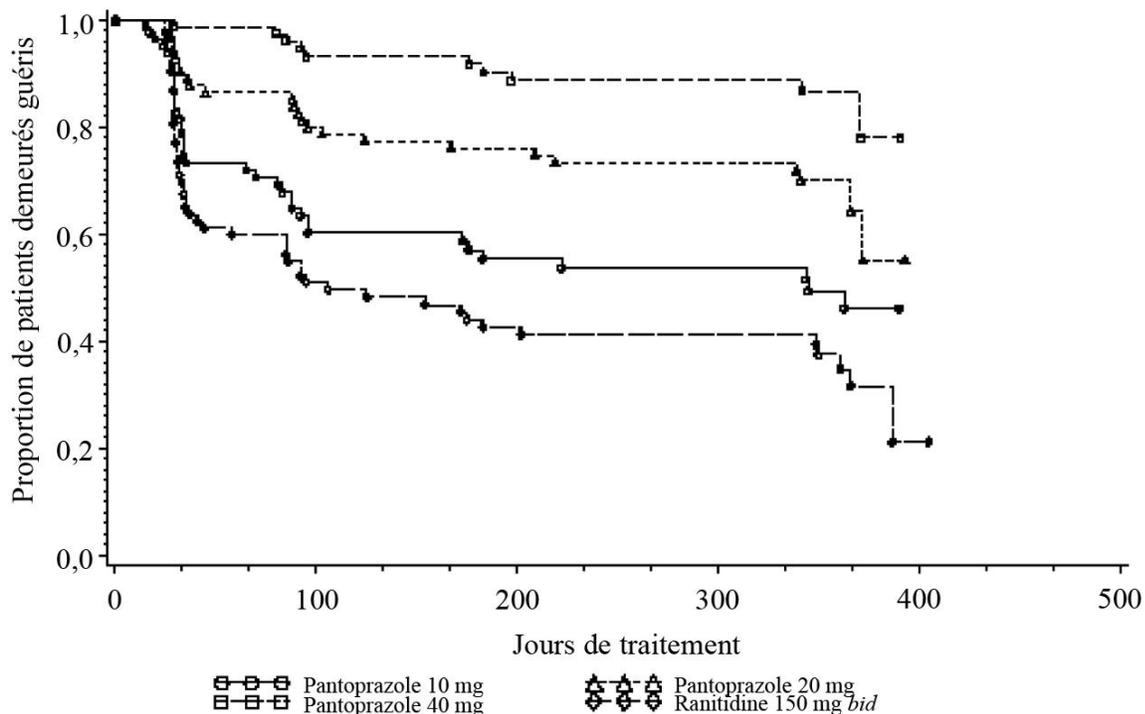
### **Prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

**Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien chez l'adulte**

<b>Étude n°</b>	<b>Plan de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge moyen (min.-max.) [années]</b>	<b>Sexe</b>
3001A1-302-US	Étude à double insu, avec répartition aléatoire des patients dans des groupes parallèles, contrôlée par	Pantoprazole 20 mg <i>po qd</i> pendant 12 mois; Pantoprazole 40 mg <i>po qd</i> pendant 12 mois;	349	21-81	Hommes et femmes

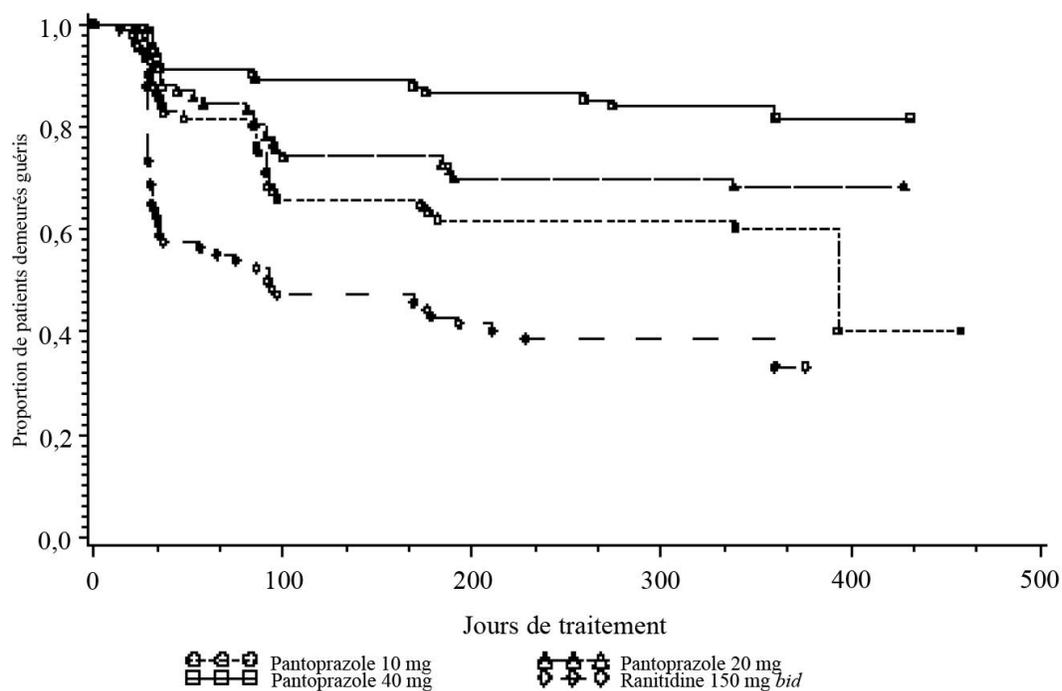
	comparateur actif	Ranitidine 150 mg <i>po bid</i> pendant 12 mois			
3001A1-303-US	Étude à double insu, avec répartition aléatoire des patients dans des groupes parallèles, contrôlée par comparateur actif	Pantoprazole 20 mg <i>po qd</i> pendant 12 mois; Pantoprazole 40 mg <i>po qd</i> pendant 12 mois; Ranitidine 150 mg <i>po bid</i> pendant 12 mois	371	18-81	Hommes et femmes

ESTIMATION, SELON LA MÉTHODE KAPLAN-MEIER, DE LA PROPORTION DE PATIENTS DONT LA GUÉRISON S'EST MAINTENUE DANS LA POPULATION ITT DÉFINITION DE LA RECHUTE



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

ESTIMATION, SELON LA MÉTHODE KAPLAN-MEIER, DE LA PROPORTION DE PATIENTS DONT LA GUÉRISON S'EST MAINTENUE DANS LA POPULATION ITT DÉFINITION DE LA RECHUTE



**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier; 3001A1-303-US**

Selon l'analyse discrète des données regroupées issues des deux études américaines, la dose de 40 mg s'est révélée significativement (valeur  $p = 0,004$ ) plus efficace que la dose de 20 mg pour ce qui est du maintien de la guérison de l'œsophagite érosive (voir le tableau suivant).

**Tableau 13 – Maintien prolongé de la cicatrisation de l'œsophagite érosive — Proportion de patients ayant eu une rechute au bout de 12 mois dans les études individuelles et les études groupées – études américaines**

	Pantoprazole à 20 mg n/N(%)	Pantoprazole à 40 mg n/N(%)	Ranitidine à 150 mg n/N(%)
<b>Étude 3001A1-302-US</b>			
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)* <sup>a</sup>	52/76(68,4)
<b>Étude 3001A1-303-US</b>			
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)
<b>Données groupées</b>			
Mois 12	50/148 (33,8) *	25/142 (17,6) * <sup>a</sup>	104/154 (67,5)

\*Différence statistiquement significative entre le traitement et la ranitidine lorsque le seuil de signification statistique est de 0,05; <sup>a</sup> Différence statistiquement significative entre le pantoprazole à 40 mg et le pantoprazole à 20 mg lorsque la valeur de *p* est ajustée (méthode de Holm); Étude 302-US : âge moyen : 49,2 ans; 28 % de femmes et 72 % d'hommes; Noirs : 3,9 %, Latino-américains : 4,1 %; Asiatiques : < 1 %, Blancs : 91 %; autres : < 1 %. Étude 303-US : âge moyen : 48,95 ans; 38 % de femmes et 62 % d'hommes; Noirs : 6,4 %, Hispaniques : 6,4 %, Asiatiques : < 1 %, Blancs : 86 %; autres : < 1 %.

De plus, on a évalué le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive dans deux études de non-infériorité à répartition aléatoire et à groupes parallèles menées à double insu en Europe. Dans chacune d'elles, les patients admissibles avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de stade II ou III (Savary-Miller), mais l'examen endoscopique montrait que la lésion avait guéri. Dans les deux études, le critère d'évaluation primaire était la rechute de l'œsophagite érosive confirmée par endoscopie. Le traitement par 40 mg de pantoprazole n'est pas inférieur au traitement par 20 mg, ce qui signifie que la réduction du taux de rechute observée au bout de 12 mois chez les patients ayant reçu la dose de 40 mg n'était pas inférieure à celle observée chez les patients ayant reçu 20 mg ([Tableau 13](#)).

**Tableau 14 – Maintien prolongé de la cicatrisation de l'œsophagite érosive — Proportion de patients ayant eu une rechute au bout de 12 mois dans les études individuelles et les études groupées – études européennes\***

Étude	Mois	Taux de rechute (%)		Différence entre les traitements et IC <sub>95</sub> %
		40 mg Pantoprazole	20 mg Pantoprazole	
FK3028	12	39/174 (22)	45/174 (26)	-3,5 (-12,4 ; 5,5)
FK3033	12	30/151 (20)	49/161 (30)	-10,6 (-20 ; -1)
Études groupées	12	69/325 (21)	94/335 (28)	-6,8 (-13,4 ; -0,3)

Données complémentaires : FK3028 (Âge moyen : 56 ans, H : 65 %, F : 35 %) ; FK3033 (Âge moyen : 50 ans, H : 72 %, F : 28 %).

\*Ces études ont été menées entre 1993 et 1997.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de pantoprazole à 40 mg — Teva-Pantoprazole, comprimés à libération retardée (Teva Canada Limitée) et PANTOLOC<sup>®</sup>, comprimés entérosoluble (Takeda Canada inc.) —, mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée à deux facteurs, comprenant deux périodes de traitement à double insu au cours desquelles 40 hommes à jeun en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 1 x 40 mg. Les données de biodisponibilité comparative résumées ci-dessous portent sur les 39 sujets qui ont terminé l'étude.

## RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p><b>Pantoprazole sodique</b> (1x 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>
--

Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90%</sub>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	14777,92 17001,62 (51,48)	15205,97 17605,17 (52,63)	97,2	88,9 - 106,3
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	17688,60 22478,92 (70,46)	18193,46 23353,40 (74,96)	97,2	88,8 - 106,5
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	3973,26 4213,42 (32,34)	4359,72 4652,01 (29,63)	91,1	81,8 - 101,5
t <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	3,50 (2,00-6,00)	2,68 (1,67-5,07)		
t <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	3,35 (62,25)	3,52 (70,33)		

<sup>1</sup> Teva-Pantoprazole (pantoprazole sous forme de pantoprazole sodique), comprimés à libération retardée de 40 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> PANTOLOC® (pantoprazole sous forme de pantoprazole sodique), comprimés entérosolubles de 40 mg (Takeda Canada inc.).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de pantoprazole à 40 mg — Teva-Pantoprazole, comprimés à libération retardée (Teva Canada Limitée) et PANTOLOC®, comprimés entérosoluble (Takeda Canada inc.) —, mesurés dans le cadre d’une étude de bioéquivalence croisée à deux facteurs, comprenant deux périodes de traitement à double insu au cours desquelles 80 adultes non à jeun en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 1 x 40 mg. Les données de biodisponibilité comparative résumées ci-dessous portent sur les 73 sujets qui ont terminé l’étude.

#### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Pantoprazole sodique</b> (1x 40 mg) D’après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	11376,88 14005,40 (68,43)	11730,08 14338,55 (67,97)	97,0	89,2 - 105,5
ASC <sub>I</sub> <sup>3</sup> (ng•h/mL)	12191,55 18119,04 (101,45)	12547,27 16930,49 (81,39)	97,2	93,0 - 101,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3479,65 3628,88 (29,88)	4141,04 4298,89 (27,78)	84,0	79,8 - 88,5
t <sub>max</sub> <sup>4</sup> (h)	6,50 (2,00-24,00)	6,00 (2,00-24,02)		
t <sub>½</sub> <sup>3,5</sup> (h)	3,91 (130,58)	3,05 (78,41)		

<sup>1</sup> Teva-Pantoprazole (pantoprazole sous forme de pantoprazole sodique), comprimés à libération retardée de 40 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> PANTOLOC® (pantoprazole sous forme de pantoprazole sodique), comprimés entérosolubles de 40 mg (Takeda Canada inc.).

<sup>3</sup> N = 65

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

<sup>5</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

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

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

Des études sur la toxicité aiguë du B8810-044 (le principal produit de dégradation du pantoprazole) indiquent que la DL<sub>50</sub> de ce composé est plus faible que celle du pantoprazole après administration par voie intraveineuse (environ 119 à 167 mg/kg chez la souris et 73 à 82 mg/kg chez le rat), mais que les symptômes d'intoxication sont semblables à ceux causés par le médicament d'origine. Dans une autre étude, au cours de laquelle on a administré des doses répétées par voie i.v. pendant 4 semaines, certains rats ont reçu 5 ou 25 mg/kg de B8810-044 alors que d'autres, servant de groupe témoin, ont reçu du pantoprazole à raison de 25 mg/kg. Des secousses musculaires ont été observées immédiatement après l'injection du produit de dégradation chez les animaux recevant 25 mg/kg, ce qui n'a pas été le cas chez les animaux ayant reçu le pantoprazole. Exception faite de cette observation, les deux produits ont eu des effets comparables.

**Tableau 15 — Études sur la toxicité aiguë du pantoprazole**

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

\* Les doses font référence au sel sodique administré en solution

\*\* Sel sodique sous forme de poudre sèche contenue dans des capsules de gélatine

Les symptômes observés après l'administration de doses létales par voie orale ou i.v. étaient semblables chez les rats et les souris : ataxie, diminution de l'activité, hypothermie et prostration. Les animaux ayant survécu se sont rétablis sans problème. Salivation, tremblements, léthargie prostration et coma ont été observés chez les chiens qui ont reçu une dose létale par voie orale et qui sont décédés le lendemain. L'administration d'une dose sublétales par voie orale ou i.v. a donné lieu à de l'ataxie, à des tremblements et à des cas de décubitus ventral, mais les survivants se sont rétablis rapidement et semblaient tout à fait normaux après la période d'observation de 2 semaines.

### **Toxicité chronique**

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

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

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

L'augmentation du poids du foie, observée chez les rats, a été considérée comme étant une conséquence de l'induction des enzymes hépatiques concourant au métabolisme des médicaments, effet associé à une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les rats ayant reçu la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois et les doses de 50 et 300 mg/kg dans l'étude de 12 mois. Pareille augmentation a aussi été observée chez les rats mâles ayant reçu la

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

L'activation de la thyroïde chez les animaux de laboratoire est due au métabolisme hépatique rapide des hormones thyroïdiennes, phénomène décrit de manière semblable dans le cas d'autres médicaments. Une augmentation du poids de la glande thyroïde a été observée chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 500 mg/kg dans l'étude de 1 mois, ainsi que chez les rats ayant reçu la dose de 320 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes a été observée chez les femelles ayant reçu cette dose, chez les rats ayant reçu les doses de 50 et 300 mg/kg dans l'étude de 12 mois et enfin chez quelques femelles ayant reçu 16 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Aucun effet sur la thyroïde n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses orales  $\leq 5$  mg/kg, même au bout d'un an. Chez le chien non plus la thyroïde n'a pas été affectée après 4 semaines. Seule une légère augmentation de la masse du tissu thyroïdien a été observée après 6 mois de traitement, mais cette augmentation était indépendante de la dose et aucune modification histologique n'a été notée. Dans l'étude de 12 mois, le poids relatif de la thyroïde des chiens ayant reçu la dose de 60 mg/kg n'était que légèrement supérieur à celui de la thyroïde des chiens du groupe témoin, et seuls quelques animaux ayant reçu la dose de 15 ou 60 mg/kg ont présenté des modifications histologiques. Ces modifications se sont révélées réversibles chez les deux espèces.

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

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

## Carcinogénicité

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

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

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

Dans la première étude de 2 ans—période qui constitue un traitement à vie chez le rat—des néoplasmes neuroendocriniens ont été découverts dans l'estomac des mâles ayant reçu des doses  $\geq 50$  mg/kg/j et dans celui des femelles ayant reçu  $\geq 0,5$  mg/kg/j. Ces tumeurs se sont formées tard dans la vie de ces animaux (après 17 semaines de traitement seulement), alors qu'aucune tumeur n'a été découverte chez des rats ayant pourtant reçu des doses plus élevées encore pendant 1 an. Le mécanisme par lequel les benzimidazoles substitués entraînent la formation de carcinoïdes gastriques a fait l'objet d'études approfondies, lesquelles ont amené les chercheurs à considérer que ce phénomène est attribuable à la hausse des concentrations sériques de gastrine qui survient au cours du traitement prolongé. Dans la deuxième étude menée chez le rat, des tumeurs des cellules neuroendocriniennes de l'estomac ont été observées chez toutes les femelles traitées ainsi que chez les mâles ayant reçu 15 ou 50 mg/kg. Aucune métastase issue de ces tumeurs n'a été observée.

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

L'examen microscopique des tissus du rat (première étude sur l'action carcinogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a montré une augmentation de la fréquence de tumeurs hépatiques bénignes chez les

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

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

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

orale de 40 mg chez l'humain. Chez la souris recevant 150 mg/kg, l'exposition au pantoprazole est 2,5 fois plus élevée que chez l'humain.

### **Génotoxicité**

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

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

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

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

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

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

La pénétration du pantoprazole à travers le placenta a été étudiée chez le rat. Les résultats indiquent que le passage transplacentaire augmente au fur et à mesure que la gestation avance. Par conséquent, peu importe la voie d'administration, la concentration du pantoprazole chez le fœtus augmente peu avant la naissance.

Des signes de toxicité pour la progéniture du rat (mortalité, diminution du poids corporel moyen, diminution du gain pondéral moyen et réduction de la croissance osseuse) ont été

observés à des expositions ( $C_{max}$ ) environ deux fois supérieures à l'exposition clinique humaine, lors d'une étude péri-postnatale destinée à évaluer le développement osseux des rats. À la fin de la phase de récupération, les paramètres osseux étaient semblables dans tous les groupes et le poids corporel avait également tendance à se rétablir après une période de récupération sans médicament. L'augmentation de la mortalité n'a été signalée que chez les rats en présevrage (jusqu'à l'âge de 21 jours), période que l'on estime correspondre aux deux premières années de vie chez l'être humain. On ne sait pas très bien si cette observation est pertinente chez les enfants. Dans une étude péri-postnatale précédente au cours de laquelle des doses légèrement plus faibles ont été utilisées chez le rat, les chercheurs n'ont observé aucun effet indésirable à la dose de 3 mg/kg, contrairement à ce qui a été observé à la faible dose de 5 mg/kg dans la présente étude. Les examens n'ont révélé aucun signe d'altération de la fécondité ou d'effet tératogène.

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

### ***Pharmacodynamie non clinique***

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

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

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

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

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

### ***Pharmacocinétique non clinique***

#### **Absorption et distribution**

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

#### **Métabolisme et élimination**

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

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

## 17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. PrPANTOLOC<sup>MD</sup> (comprimés de pantoprazole à enrobage entéro-soluble, 20 mg et 40 mg), n° de contrôle de la présentation : 266961, monographie de produit, Takeda Canada inc. (30 mars 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

### PrTEVA-PANTOPRAZOLE

#### Comprimés de pantoprazole à libération retardée (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Pantoprazole**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Pantoprazole**.

#### À quoi Teva-Pantoprazole sert-il?

Teva-Pantoprazole est utilisé pour traiter les troubles d'estomac liés à l'acide gastrique, par exemple :

- **Ulcères d'estomac**  
Un ulcère d'estomac, ou ulcère gastrique, est une lésion sur la paroi de l'estomac.
- **Ulcères duodénaux**  
Un ulcère duodéal est une lésion sur la paroi du duodénum. Le duodénum est le premier segment de l'intestin grêle.
- **Œsophagite par reflux**  
Il s'agit d'une forme grave de la brûlure d'estomac.
- **Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique**  
Les symptômes comprennent les brûlures d'estomac et la régurgitation d'acide. Le RGO est une affection causée par la remontée de l'acide que contient l'estomac dans l'œsophage.
- **Troubles associés à la prise d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**  
Teva-Pantoprazole empêche la formation d'ulcères d'estomac et d'ulcères duodénaux.

#### Comment Teva-Pantoprazole agit-il?

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

#### Quels sont les ingrédients de Teva-Pantoprazole?

Ingrédient médicinal : pantoprazole sodique sesquihydraté.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, croscarmellose sodique, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, mannitol, oxyde de fer jaune, phosphate disodique et stéarate de magnésium.

**Teva-Pantoprazole est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

- Comprimés de 20 mg et de 40 mg.

**Vous ne devez pas prendre Teva-Pantoprazole si :**

- Vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (*voir Quels sont les ingrédients de Teva-Pantoprazole?*);
- Vous prenez de la rilpivirine.

**Avant de prendre Teva-Pantoprazole, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- si vous prenez d'autres médicaments (*voir Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Pantoprazole*);
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire. On a trouvé du pantoprazole dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre médecin;
- si vous avez des antécédents de troubles du foie;
- si vous présentez un faible taux de magnésium dans l'organisme, ce qui peut provoquer notamment les symptômes suivants :
  - battements de cœur rapides
  - étourdissements, convulsions
  - crampes, secousses ou spasmes musculaires;
- si vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

#### **Autres mises en garde pertinentes**

Informez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants avant de prendre Teva-Pantoprazole :

- perte de poids inexplicée
- diarrhée grave ou persistante
- vomissements répétés
- vomissements de sang
- selles noirâtres
- fatigue (anémie)
- difficulté à avaler

Vous devez utiliser Teva-Pantoprazole exactement comme il vous a été prescrit, en prenant la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible, selon l'affection à traiter. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement.

Selon votre état, votre médecin pourrait vous recommander d'utiliser ce type de médicament (inhibiteur de la pompe à proton) plus longtemps.

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons (chaque jour pendant 1 an ou plus) peut accroître le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Discutez de ce risque avec votre médecin.

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption normale de la vitamine B<sub>12</sub> provenant de l'alimentation et mener à l'apparition d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Discutez-en avec votre médecin.

L'utilisation prolongée de Teva-Pantoprazole peut entraîner la croissance de polypes dans l'estomac, surtout après un an.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Pantoprazole :**

- warfarine
- atazanavir
- méthotrexate
- itraconazole
- erlotinib
- nelfinavir
- saquinavir/ritonavir
- kétoconazole
- posaconazole

**Utilisation de Teva-Pantoprazole**

- Prenez Teva-Pantoprazole le matin.
  - avec ou sans aliments
  - on recommande de le prendre avec le petit-déjeuner
- Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec de l'eau.
- Vous ne devez pas écraser ni croquer les comprimés.

**Posologie habituelle chez l'adulte**

Votre médecin vous aura indiqué quelle dose vous devez prendre selon l'affection dont vous êtes atteint. Suivez ses instructions à la lettre, car elles peuvent être différentes de celles qui sont contenues dans le présent dépliant.

**Surdosage**

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Pantoprazole, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps.

### Effets secondaires possibles de Teva-Pantoprazole

Comme tous les médicaments, Teva-Pantoprazole peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires associés à Teva-Pantoprazole ont été généralement d'intensité légère et de courte durée. La liste des effets secondaires de Teva-Pantoprazole qui figure ci-après n'est pas complète. Si vous éprouvez un effet secondaire non mentionné dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- maux de tête
- diarrhée
- nausées

Si éprouvez l'un des symptômes suivants, faites-le savoir à votre médecin immédiatement :

- douleur articulaire nouvelle ou qui s'intensifie
- éruption cutanée sur les joues ou les bras, et qui devient plus prononcée au soleil

Lorsque vous arrêterez de prendre votre médicament, vos symptômes pourraient s'aggraver et la production d'acide de votre estomac pourrait augmenter.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
Troubles de la vue. La plupart des cas signalés n'étaient pas graves.			✓
<b>INCONNU</b>			
Atteinte du foie. Les symptômes comprennent le jaunissement de la peau et des yeux.			✓
Réactions cutanées graves : éruption cutanée pouvant comporter des ampoules, une desquamation (peau qui pèle) ou des saignements sur n'importe quelle partie de la peau (pouvant toucher les lèvres, les yeux, la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
bouche, le nez, les organes génitaux, les mains ou les pieds). Vous pouvez également présenter une fièvre, des frissons, des courbatures, un essoufflement ou un gonflement des ganglions lymphatiques.			
Atrophie (fonte) musculaire.			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin). Les symptômes comprennent : diarrhée grave (aqueuse ou sanglante), fièvre et douleur ou sensibilité abdominale.			✓
Colite microscopique (inflammation de l'intestin). Les symptômes comprennent : diarrhée aqueuse chronique; douleur, crampes ou ballonnement abdominaux; perte de poids; nausées; selles incontrôlables; signes de déshydratation, tels que soif extrême, envie d'uriner moins fréquente, urines foncées, fatigue, étourdissements, confusion.  Les symptômes de la colite microscopique sont souvent intermittents. Si vous avez une diarrhée liquide qui dure plus que quelques jours, communiquez avec votre médecin.	✓		

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

### **Signalement des effets indésirables**

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

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

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

### **Conservation :**

Conservez Teva-Pantoprazole à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Pantoprazole :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 19 septembre 2023