

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

**PANTOPRAZOLE**

Comprimés de pantoprazole sodique à libération retardée

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

USP

Inhibiteur de la pompe à protons

PRO DOC LTÉE  
2925, boul. Industriel  
Laval, Québec,  
H7L 3W9

Date d'approbation initiale :  
15 janvier 2009

Date de révision :  
08 janvier 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 281769

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme</a>	2023-08
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Système immunitaire</a>	2023-08
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Peau</a>	2023-08

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</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 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants .....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13

8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	14
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	16
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	19
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation du produit.....	19
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>20</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie .....	26
10.3	Pharmacocinétique .....	28
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>30</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>31</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>32</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	32
	Diminution de la sécrétion d'acide gastrique.....	32
	<i>Reflux gastro-oesophagien symptomatique</i> .....	32
	<i>Ulcère duodéal associé à Helicobacter pylori</i> .....	35
	<i>Prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien</i> .....	37
14.2	Études de biodisponibilité comparative .....	41
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>42</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>43</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>52</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>53</b>

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

### 1 INDICATIONS

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

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

Le pantoprazole, en association avec la clarithromycine et soit l'amoxicilline ou le métronidazole, est indiqué pour le traitement de patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif associé à une infection à *H. pylori* voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Le pantoprazole sodique est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, 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 médicaments antirétroviraux](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

## 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Les patients devraient prendre la plus petite dose d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.
- L'interruption du traitement à long terme par IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et causer un effet rebond sous forme 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 brûlures d'estomac, avec ou sans régurgitation, 20 mg ou 40 mg de pantoprazole ont été administrés une fois par jour pendant 3 ans dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Dans la phase de traitement d'entretien continu, 20 mg de pantoprazole ont été administrés à un nombre limité de patients sur des périodes allant jusqu'à huit ans.

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

#### Ulcère duodéal

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

#### Ulcère gastrique

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

#### Ulcère duodéal associé à l'infection à *Helicobacter pylori*

- Triple thérapie avec le pantoprazole, la clarithromycine et le métronidazole : La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg PANTOPRAZOLE conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 500 mg de métronidazole, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

- Triple thérapie avec le pantoprazole, la clarithromycine et l'amoxicilline : La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg PANTOPRAZOLE conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 1 000 mg d'amoxicilline, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.
- Lorsqu'PANTOPRAZOLE est prescrit en association avec la clarithromycine, l'amoxicilline ou le métronidazole en vue de l'éradication d'une infection à *H. pylori*, il faut consulter la monographie de ces antibiotiques et en suivre les directives.

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

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

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

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

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

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

### **Personnes âgées**

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

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

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Il ne faut jamais prendre deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise; les patients devraient simplement poursuivre leur traitement selon l'horaire habituel.

### 5 SURDOSAGE

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

Comme le pantoprazole se lie fortement aux protéines, il n'est pas facilement dialysable. En cas de surdosage avec signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être faite, à part un traitement visant le soulagement des symptômes et un traitement d'appoint.

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

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé entérosoluble de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique) à 20 et à 40 mg	Carbonate de sodium anhydre, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) en comprimés est offert dans les teneurs suivantes pour l'administration par voie orale.

PANTOPRAZOLE en comprimés à 20 mg : Chaque comprimé jaune, ovale, biconvexe, à enrobage entérique, gravé « P20 » sur une face et rien sur l'autre, contient du pantoprazole sodique équivalant à 20 mg de pantoprazole. Offert en bouteilles de 30 à 100 comprimés.

PANTOPRAZOLE en comprimés à 40 mg : Chaque comprimé jaune, ovale, biconvexe, à enrobage entérique, rien sur une face et « P40 » sur l'autre, contient du pantoprazole sodique équivalant à 40 mg de pantoprazole. Offert en bouteilles de 30, 100 et de 500 comprimés et plaquettes alvéolées de 30.

PANTOPRAZOLE satisfait aux critères du test n° 2 de dissolution USP.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

La réponse symptomatique au pantoprazole n'exclut pas la présence d'une tumeur gastrique maligne.

#### *Antibiothérapie d'association*

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

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

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

#### *Diarrhée associée à Clostridium difficile*

Une réduction de l'acidité gastrique, par quelque moyen que ce soit, dont l'emploi d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), accroît le nombre de bactéries gastriques 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. On devrait envisager une ICD/DACD comme diagnostic différentiel dans le cas d'une diarrhée qui ne s'atténue 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 maladies concomitantes.

On devrait prescrire les IPP à la dose la plus faible et pendant la plus courte période requise pour la maladie à traiter, et le traitement continu par IPP devrait être réévalué afin de déterminer si celui-ci demeure bénéfique.

*Utilisation concomitante avec du méthotrexate*

D'après les articles publiés, l'emploi concomitant d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, ce qui pourrait causer des toxicités attribuables au méthotrexate. Un arrêt temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par le méthotrexate à forte dose [9.4 Interactions médicament-médicament, méthotrexate](#).

### **Cancérogénicité et mutagenèse**

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

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

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

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

Des interactions entre les IPP et certains antirétroviraux ont été signalées. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes possibles sont liés au CYP2C19 Voir [9.4 Interactions médicament-](#)

[médicament.](#)

### *Rilpivirine*

L'administration concomitante de pantoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### *Atazanavir et nelfinavir*

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

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

### *Saquinavir*

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'PANTOPRAZOLE est administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. La surveillance de l'apparition de toxicités possibles liées au saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation du taux de triglycérides, une thrombose veineuse profonde et un allongement de l'intervalle QT, est recommandée. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée en tenant compte de l'innocuité chez chaque patient (voir la monographie d'I Saquinavir).

## **Endocrinologie et métabolisme**

### *Hypomagnésémie*

L'hypomagnésémie, tant symptomatique qu'asymptomatique, a été signalée après au moins trois mois de traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons, et elle survenait dans la plupart des cas après un an de traitement. Les événements indésirables graves qui y sont associés comprennent la tétanie, les épisodes d'arythmie et les crises épileptiques.

L'hypomagnésémie peut mener à une hypocalcémie et/ou à une hypokaliémie. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie (et de l'hypocalcémie et/ou de l'hypokaliémie associées à l'hypomagnésémie) a nécessité l'administration de suppléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui doivent suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec des médicaments comme la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie

(comme des diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller les taux de magnésium avant l'instauration du traitement par IPP et périodiquement par la suite.

L'utilisation chronique d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie.

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

L'utilisation prolongée d'IPP peut entraver l'absorption de vitamine B<sub>12</sub> liée à des protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Autre](#)).

### **Appareil gastro-intestinal**

L'utilisation prolongée de pantoprazole, en particulier si elle dépasse un an, est associée à un risque accru de polypes des glandes fundiques Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection en question.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg chez les patients atteints d'une affection hépatique grave. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#).

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

### **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), un exanthème pustuleux aigu généralisé 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 observés après la commercialisation](#).

### *Lupus érythémateux cutané subaigu*

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés lors de l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si les lésions touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par PANTOPRAZOLE. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Pendant un traitement par des médicaments antisécrétoires, on observe une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) attribuable à une réduction de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA pourrait interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocriniennes. Pour éviter cette interférence, le traitement par PANTOPRAZOLE doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

### **Appareil locomoteur**

#### *Fractures osseuses*

Plusieurs études d'observation dont les résultats ont été publiés donnent à penser que le traitement par un IPP pourrait être associé à un risque accru de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liée à l'ostéoporose. Le risque de fracture était augmenté chez les patients qui recevaient des doses élevées d'IPP, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples, pendant de longues périodes (un an ou plus). Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible. Les patients qui présentent un risque de fractures liées à l'ostéoporose devraient être traités conformément aux directives de traitement établies. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### **Rénal**

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

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

### **Peau**

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi du pantoprazole sodique chez la femme enceinte n'a pas encore fait l'objet d'études adéquates ou bien contrôlées. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. Par conséquent, PANTOPRAZOLE ne doit pas être administré aux femmes enceintes, à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Le pantoprazole sodique ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, à moins que l'on estime que ses bienfaits l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)

Il faut soupeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture liée à l'ostéoporose. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré avec soin conformément aux lignes directrices thérapeutiques établies. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Le pantoprazole sodique est bien toléré. La majorité des événements indésirables étaient légers et transitoires, et ne présentaient aucun lien systématique avec le traitement.

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

## 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

Les événements indésirables ont été notés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés auprès de plus de 13 000 patients exposés au pantoprazole sodique comme agent thérapeutique en monothérapie pour le traitement d'affections nécessitant une acidosuppression. Les effets indésirables suivants, considérés par les investigateurs comme étant possiblement, probablement ou certainement liés au médicament, ont été signalés chez des personnes traitées par le pantoprazole (à raison de 20 ou de 40 mg 1 f.p.j.) lors d'essais cliniques de longue durée (au moins 6 mois). Étant donné qu'un nombre limité de patients présentaient une infection à *H. pylori*, on ne peut tirer de conclusions définitives quant aux conséquences à long terme de l'infection à *H. pylori* et d'un traitement acido-suppressif sur l'inflammation gastrique dans ce sous-groupe de patients

**Tableau 2. Fréquence  $\geq 1$  % des effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liés à l'administration du pantoprazole à 40 mg**

Terme privilégié	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Céphalées	24	2,1
Diarrhée	18	1,6
Nausées	13	1,2

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

De plus, les événements indésirables suivants, considérés par l'investigateur comme n'étant pas ou probablement pas liés au traitement, ont été signalés à une fréquence  $\geq 1$  % chez les sujets traités par le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de courte et de longue durée.

**Tableau 3. Événements indésirables dont la fréquence est  $\geq 1$  %, administration de 20 ou**

## 40 mg pantoprazole sodique

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

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

**Tableau 4. Manifestations indésirables observées à une fréquence  $\geq 1$  % liées à l'administration du pantoprazole sodique en association avec des antibiotiques**

Système organique	En association avec la clarithromycine et le métronidazole (n = 725)	En association avec l'amoxicilline et la clarithromycine (n = 492)
Organisme dans son ensemble :	Céphalées (1,8 %), fatigue (1,1 %)	Céphalées (1,8 %), douleur (1,0 %)
Système nerveux central et périphérique :	Étourdissements (1,4 %)	
Peau et annexes cutanées :		Exanthème (1,2 %)
Appareil digestif :	Diarrhée (4,8 %), nausées (3,7 %), douleurs dans la région supérieure de l'abdomen (1,9 %), douleur à la langue (1,2 %), selles liquides (1,0 %), inflammation buccale (1,0 %)	Diarrhée (10,0 %), arrière-goût amer (3,0 %), douleurs dans la région supérieure de l'abdomen (1,4 %), nausées (1,2 %)
Système hépatobiliaire :	Élévation des enzymes hépatiques (1,2 %)	
Sens particuliers :	Arrière-goût amer (4,0 %), arrière-goût métallique (2,1 %)	

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

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

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

Troubles gastro-intestinaux :	Diarrhée, flatulences, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, distension abdominale, polypes gastriques, selles liquides, selles fréquentes, éructation, dyspepsie, nausées, vomissements, constipation
Troubles généraux :	Fatigue
Troubles hépatobiliaires :	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases
Paramètres de laboratoire :	Hyperglycémie
Troubles du système nerveux :	Céphalées, étourdissements, vertiges
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruption cutanée
Organes des sens :	Troubles visuels
Autre :	Baisse de la libido

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

Appareil cardiovasculaire :	Tension artérielle élevée, hypertension, ECG anormal
Troubles gastro-intestinaux :	Flatulences, distension abdominale, douleurs abdominales, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, selles liquides, aggravation du reflux gastro-œsophagien, polypes gastriques, malaise abdominal, sensibilité abdominale, constipation, éructation, vomissements, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, œsophagite
Troubles généraux :	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Troubles hépatobiliaires :	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases
Paramètres de laboratoire :	Hypertriglycémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diminution de l'appétit, gain pondéral
Troubles du système nerveux :	Dysgueusie, étourdissements, migraine, vertiges
Appareil respiratoire :	Toux



Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruption cutanée
Organes des sens :	Sécheresse de la bouche, vision brouillée
Autre :	Néoplasme

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

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

Les réactions indésirables graves énumérées ci-dessous, par système organique, peu importe le rapport de cause à effet, ont été signalées à une fréquence < 0,1 % chez les sujets traités avec le pantoprazole (à raison de 20 mg ou 40 mg 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, appareil ou organe</b>	<b>Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100 (≥ 0,1 % et &lt; 1 %)</b>	<b>Rare : ≥ 1/10 000 et &lt; 1/1 000 (≥ 0,01 % et &lt; 0,1 %)</b>	<b>Très rare : &lt; 1/10 000 (&lt; 0,01 %), y compris les cas isolés</b>
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Agranulocytose	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie
Troubles de l'œil		Troubles visuels ou vision trouble	

<b>Système, appareil ou organe</b>	<b>Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100 (≥ 0,1 % et &lt; 1 %)</b>	<b>Rare : ≥ 1/10 000 et &lt;1/1 000 (≥ 0,01 % et &lt; 0,1 %)</b>	<b>Très rare : &lt; 1/10 000 (&lt; 0,01 %), y compris les cas isolés</b>
Troubles gastro-intestinaux	Nausées/vomissements, distension et ballonnements abdominaux, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominales		
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie, fatigue et malaise	Élévation de la température corporelle, œdème périphérique	
Troubles hépatobiliaires	Élévation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases, gamma-glutamyl-transférase)	Augmentation de la bilirubine	
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol), modification du poids	
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie, arthralgie	
Troubles du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Altération du goût	
Troubles mentaux	Troubles du sommeil	Dépression (et toute aggravation)	Désorientation (et toute aggravation)
Troubles de l'appareil reproducteur et affections		Gynécomastie	

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

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

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

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

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation du produit et un lien de causalité avec le pantoprazole sodique n'a pu être écarté. Comme il s'agit d'effets signalés de façon spontanée, il n'est pas possible de connaître leur fréquence exacte :

Troubles hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes
Troubles de l'œil	Photophobie
Troubles gastro-intestinaux	Pancréatite, augmentation de la salivation, colite microscopique
Troubles hépatobiliaires	Lésion hépatocellulaire, ictère, insuffisance hépatocellulaire
Investigations	Élévation de la créatine phosphokinase
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie*, hypokaliémie*, augmentation de l'appétit
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Ostéoporose et fractures liées à l'ostéoporose, rhabdomyolyse
Troubles du système nerveux	Neuropathie optique ischémique antérieure, troubles de la parole, tremblements, paresthésie

Troubles mentaux	Hallucinations, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants), nervosité
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite tubulo-interstitielle (avec progression possible vers une insuffisance rénale), hématurie
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Impuissance
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), érythème polymorphe, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), photosensibilité, syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, parfois mortel), exanthème pustuleux aigu généralisé**, alopecie, acné, dermatite exfoliative

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

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

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères 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 gastro-intestinal](#).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation médiée par le cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP2C19) et d'autres voies métaboliques qui comprennent l'oxydation par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Elle est suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P450). Des études pharmacocinétiques chez les humains sur les interactions médicamenteuses n'ont pas révélé d'inhibition du métabolisme oxydatif de la part du médicament. On n'a pas observé d'induction du cytochrome P450 par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole sodique, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. Le pantoprazole cause une inhibition de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique. Par conséquent, le pantoprazole peut entraver l'absorption de médicaments où le pH gastrique est un déterminant important de la biodisponibilité (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

*Autre* : De façon générale, le traitement quotidien conjointement à la prise d'un bloquant quelconque de l'acide sur une longue période (p. ex. pendant plus de trois ans) peut donner

lieu à une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou à une achlorhydrie. Des publications faisant état de rares cas de carence en cyanocobalamine liés à des traitements inhibiteurs de l'acide, il faut envisager une telle éventualité en présence de symptômes cliniques apparentés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carence en cyanocobalamine \(vitamine B<sub>12</sub>\)](#).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

**Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom du médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole)	EC	Aucun effet clinique	<p>Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Antibiothérapie d'association</a>.</p> <p>Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le pantoprazole sodique et les antibiothérapies d'association suivantes : métronidazole + clarithromycine, métronidazole + amoxicilline, amoxicilline + clarithromycine.</p> <p>Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré du pantoprazole à des volontaires sains à jeun en concomitance avec des associations d'amoxicilline, de clarithromycine et/ou de métronidazole et aucune interaction n'a été mise en évidence. L'administration concomitante des médicaments a été bien tolérée. On n'a noté aucun changement cliniquement pertinent quant aux signes vitaux, aux tracés ECG et aux paramètres des analyses de laboratoire clinique. On a conclu qu'il y avait équivalence entre le test (c.-à-d., dans le cadre du traitement d'association) et la valeur de référence respective de chacun des médicaments à l'étude lorsque l'intervalle de confiance à 90 % se situait</p>

Nom du médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>dans les limites de la gamme d'équivalence de 0,67 à 1,50 pour l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (<math>ASC_{0-\infty}</math>) et la concentration maximale (<math>C_{max}</math>).</p> <p>Les estimations ponctuelles pour le rapport test-référence (IC à 90 %) à la suite de l'administration concomitante des produits mentionnés ci-dessous étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pantoprazole (40 mg) + clarithromycine (500 mg) + métronidazole (500 mg) : <math>ASC_{0-\infty} = 1,02 (0,99, 1,06), 1,16 (1,04, 1,28), 1,11 (0,98, 1,25)</math>; <math>C_{max} = 1,08 (0,99, 1,14), 1,15 (0,91, 1,45), 1,21 (1,06, 1,39)</math> pour le métronidazole, la clarithromycine et le pantoprazole, respectivement.</li> <li>• pantoprazole (40 mg) + clarithromycine (500 mg) + amoxicilline (1 000 mg) : <math>ASC_{0-\infty} = 0,93 (0,85, 1,02), 1,14 (1,00, 1,31), 1,10 (1,03, 1,18)</math>; <math>C_{max} = 0,97 (0,86, 1,10), 1,18 (1,00, 1,40), 1,11 (0,94, 1,31)</math> pour l'amoxicilline, la clarithromycine et le pantoprazole, respectivement.</li> </ul> <p>Dans une étude préclinique, le pantoprazole sodique en traitement d'association avec divers antibiotiques (dont la tétracycline, la clarithromycine et l'amoxicilline) a eu pour effet de potentialiser le taux d'éradication de l'infection à <i>H pylori</i>. Voir <a href="#">15 MICROBIOLOGIE</a>.</p>
Antiacides	EC	Aucun effet clinique	L'utilisation concomitante d'antiacides n'influe pas sur la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.
Antirétroviraux	T	↓ rilpivirine,	Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ,

Nom du médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
		atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	<p><a href="#">Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux.</a></p> <p><i>Rilpivirine</i> : L'administration concomitante de pantoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique. Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS.</a></p> <p><i>Atazanavir</i> : L'administration concomitante PANTOPRAZOLE et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir. Voir la monographie d'Atazanavir.</p> <p><i>Nelfinavir</i> : L'administration concomitante PANTOPRAZOLE et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C<sub>max</sub> du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) Voir la monographie de Nelfinavir).</p> <p><i>Saquinavir</i> : La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de pantoprazole et de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au saquinavir (voir la monographie</p>

Nom du médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
			d'Saquinavir)  L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> du saquinavir (hausse de 82 % et de 75 %, respectivement).
Méthotrexate	É	Aucun effet clinique	Des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.  <a href="#">Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi concomitant avec le méthotrexate.</a>
Warfarine	É, EC	↑ RNI et du temps de prothrombine	Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction pendant l'administration concomitante de warfarine au cours d'études pharmacocinétiques cliniques, quelques cas isolés de variations du RNI ont été signalés depuis la commercialisation du produit. Par conséquent, chez les patients traités par anticoagulants coumariniques, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine/RNI après le début du traitement, à la fin du traitement ou durant l'utilisation intermittente du pantoprazole.

É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; RNI = rapport normalisé international

### Interactions avec le cytochrome P450

Le pantoprazole sodique n'a aucune interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac,



le naproxène, le piroxicam, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, l'antipyrine, le diazépam, la phénytoïne, la nifédipine, la théophylline, la digoxine, les contraceptifs oraux (lévonorgestrel et éthinylestadiol) et la cyclosporine.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

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

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

La monothérapie par le pantoprazole a un effet limité sur les infections à *H. pylori*, une bactérie incriminée comme pathogène majeur dans l'ulcère gastro-duodéal. Environ 90 à 100 % des patients présentant un ulcère duodéal et 80 % des patients présentant un ulcère gastrique sont infectés par *H. pylori*. L'expérience préclinique a révélé un effet synergique entre le pantoprazole sodique et certains antibiotiques dans l'éradication de *H. pylori*. Chez les patients infectés, cette éradication de l'infection avec le pantoprazole sodique et une antibiothérapie appropriée ont donné lieu à la cicatrisation des lésions ulcéreuses accompagnée d'un soulagement des symptômes et d'un taux réduit de récurrence de l'ulcère.

Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré le pantoprazole en association avec de l'amoxicilline, de la clarithromycine et/ou du métronidazole. Lorsqu'une dose unique de pantoprazole a été administrée à des volontaires en bonne santé en association avec le métronidazole plus l'amoxicilline, avec la clarithromycine plus le métronidazole, ou avec la clarithromycine plus l'amoxicilline, aucune interaction entre les médicaments n'a été observée.

## 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. Avec l'administration orale quotidienne de 40 mg, l'inhibition était de 51 % le jour 1 et de 85 % le jour 7. Aux jours 1 et 7, l'acidité basale de 24 heures a été réduite respectivement de 37 % et 98 %.

### Propriétés pharmacodynamiques :

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

Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des 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 [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#).

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

**Tableau 6. Pourcentage d'inhibition du débit d'acide stimulé par l'administration de pentagastrine (DASP) chez des volontaires en santé après des doses orales uniques de pantoprazole, comparativement au placebo, pendant les 4 à 7 heures suivant la dose.**

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

L'administration orale de 40 mg a entraîné une inhibition efficace de la sécrétion d'acide gastrique. Le pantoprazole à 40 mg était significativement supérieur au traitement type par inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (300 mg de ranitidine le soir) par rapport au pH médian de 24 heures et au pH de jour; il ne l'était toutefois pas pour les mesures prises la nuit.

**Tableau 7. Effets d'un traitement d'une semaine administré par voie orale à des volontaires en santé avec placebo, pantoprazole 40 mg le matin, et traitement type avec 300 mg de ranitidine le soir**

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

\* p < 0,05 comparativement à la ranitidine

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

**Tableau 8. Effet du pantoprazole oral chez des volontaires en santé sur le pH médian de 24 heures au jour 7 (40 contre 80 mg)**

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

n.s. = non significatif

Par conséquent, l'administration unique de 40 mg de pantoprazole devrait suffire pour le traitement de la plupart des patients qui ont des maladies acido-peptiques.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 9. Paramètres pharmacocinétiques moyens du pantoprazole sodique après l'administration orale d'une seule dose chez des adultes en santé**

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>½</sub> (h)	ASC (mcg·h/mL)
40	2,5	2-3	1	5

Le pantoprazole affiche une pharmacocinétique linéaire, p. ex. l'ASC et la C<sub>max</sub> augmentent en proportion avec la dose dans les limites de l'éventail posologique de 10 à 80 mg après les administrations i.v. et orale. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont considérés comme étant indépendants de la dose. Après l'administration répétée de pantoprazole par voie i.v. ou orale, l'ASC était semblable à celle d'une dose unique.

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

#### Absorption :

Le pantoprazole est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entérosoluble à 40 mg. Comparativement à la forme i.v. du médicament, la biodisponibilité du pantoprazole sodique par voie orale est de 77 % et ne change pas après plusieurs doses. Après une dose orale de 40 mg, la C<sub>max</sub> est d'environ 2,5 µg/mL avec un T<sub>max</sub> de 2 à 3 heures. L'aire sous la courbe (ASC) est d'environ 5 mcg.h/mL. La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C<sub>max</sub> du pantoprazole sodique. Cependant, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales augmente légèrement lorsque le médicament est administré avec un déjeuner hypercalorique. Compte tenu de la longue durée d'action du pantoprazole, qui dépasse largement la période pendant laquelle les concentrations sériques sont mesurables, cette variation observée pour le t<sub>max</sub> est considérée sans importance sur le plan clinique.

Le pantoprazole administré le matin donnait des résultats significativement supérieurs aux

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

### **Distribution :**

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

### **Métabolisme :**

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

Le pantoprazole subit une transformation métabolique dans le foie. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des dérivés sulfoconjugués formés après la déméthylation à la fraction de pyridine, le groupe sulfoxyde étant soit retenu (M2, métabolite principal), ou oxydé à l'état de sulfone (M1), ou réduit à l'état de sulfure (M3). Ces métabolites sont aussi décelés dans l'urine (métabolite principal M2). On trouve aussi des dérivés avec de l'acide glucuronique dans l'urine.

### **Élimination :**

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

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants :**

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

- **Personnes âgées :**

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

- **Insuffisance hépatique :**

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

- **Insuffisance rénale :**

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

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

Conserver à température ambiante entre 15 °C à 30 °C, dans l'emballage recommandé.

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune exigence particulière ne s'applique pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

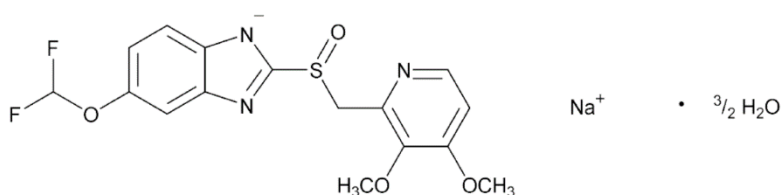
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : pantoprazole sodique

Nom chimique : Sel de sodium hydraté (2:3) de 5-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole;

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1.5 H_2O$ , 432,37 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé  
Solubilité dans les solvants utilisés couramment à une température de 25 °C :

Solvant	Solubilité (mg/mL)	Terme descriptif (au sens de la USP)
Eau	Plus de 1 000	Très soluble
Méthanol	Plus de 2 000	Très soluble
Éthanol	Plus de 1 000	Très soluble
Acétone	270	Facilement soluble
Chloroforme	0,022	Pratiquement insoluble
Dichlorométhane	0,018	Pratiquement insoluble
Oxyde de diéthyle	0,001	Pratiquement insoluble
n-hexane	0,001	Pratiquement insoluble

pH : 9,5 à 10,0 (solution aqueuse à 1 %)

pKa: 3,92 et 8,19

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

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

##### *Reflux gastro-oesophagien symptomatique*

**Tableau 10. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques menés sur le reflux gastro-œsophagien symptomatique**

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

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

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

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



**Tableau 11. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques pour la prévention des lésions gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

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

*Conception des essais et caractéristiques démographiques des études* : Deux études déterminantes ont été menées afin d'évaluer l'effet de pantoprazole sodique dans la prévention de la survenue de lésions gastro-intestinales notables par endoscopie chez des patients qui, au début de l'étude, ne présentaient aucune lésion gastro-intestinale décelable par endoscopie, mais qui accusaient un risque accru de lésions au niveau des voies digestives supérieures induites par les AINS ([Tableau 11](#)).

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

- a) Échec thérapeutique – Défini comme étant la « détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions et/ou pétéchies au niveau de l'estomac ou du duodénum; d'oesophagite par reflux gastro-oesophagien; et/ou d'un événement indésirable (évalué comme étant « probablement » ou « certainement » lié au médicament à l'étude); et/ou la survenue de symptômes gastro-intestinaux ayant commandé l'arrêt prémature du traitement ».
- b) Échec endoscopique – Défini comme étant la « détection d'un ulcère gastro-duodéal et/ou de plus de dix érosions/pétéchies au niveau de l'estomac ou du duodénum, et/ou d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien ».
- c) Échec symptomatique – Défini comme étant la survenue de symptômes gastro-intestinaux sévères tels que pyrosis (brûlures d'estomac), douleur épigastrique, sensations d'oppression rétrosternale, douleurs abdominales, éructation d'air, éructation d'acide, douleur à la déglutition, nausées, haut-le-coeur, vomissements (symptômes souvent regroupés collectivement sous l'appellation de symptômes dyspeptiques), y compris des événements indésirables d'intensité sévère tout au moins « probablement » reliés et se rapportant aux voies digestives.

*Résultats des études :* Le [Tableau 12](#) présente les résultats des études menées auprès de patients qui nécessitaient un traitement continu par AINS et qui étaient exposés à un risque accru de lésions gastro-intestinales associées aux AINS.

**Tableau 12. Effet du pantoprazole sodique dans la prévention de la survenue de lésions gastro-intestinales décelables par endoscopie chez des patients qui nécessitent un traitement continu par des AINS et qui présentent un risque accru de lésions gastro-intestinales hautes associées aux AINS**

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

En rémission d'après les critères d'efficacité :	Intervalle écoulé (mois)	Étude 1 : pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. (P20) p/r au pantoprazole à 40 mg 1 f.p.j. (P40) p/r à l'oméprazole à 20 mg 1 f.p.j. (O20)			Étude 2 : pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. (P20) p/r au misoprostol à 200 mcg 2 f.p.j. (M200)		
		Taux de rémission (%)			Taux de rémission (%)		
		P20 n = 196	P40 n = 199	O20 n = 200	P20 n = 257	M200 n = 258	Valeur p P20 p/r à M200
Échec symptomatique	0-3	98,8	100	98,8	98,5	92,3	<b>0,004</b>
	0-6	98,1	100	98,1	98,5	91,7	<b>0,002</b>

La désignation « en rémission » est définie comme regroupant les patients chez lesquels aucun problème n'a été noté (p. ex., ni « échec thérapeutique », ni « échec endoscopique », ni « échec symptomatique » après 6 mois).

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

Dans une étude de six mois regroupant 595 patients qui nécessitaient un traitement continu par AINS (Étude 129/2000), le traitement par pantoprazole à 20 mg 1 f.p.j. était l'équivalent, pour cette indication, du traitement par pantoprazole à 40 mg 1 f.p.j. et du traitement par oméprazole à 20 mg 1 f.p.j.

Dans une deuxième étude de six mois regroupant 515 patients nécessitant un traitement continu par AINS (Étude 205/2000), le traitement par 20 mg de pantoprazole s'est révélé non seulement équivalent, mais également significativement supérieur d'un point de vue statistique au traitement par 200 mcg de misoprostol 2 f.p.j. pour ce qui est des résultats symptomatiques et endoscopiques.

### ***Ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori****

**Tableau 13. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques portant sur l'ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori***

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
		Études 2, 3 et 4 : pantoprazole sodique à 40 mg + amoxicilline à 1 000 mg + clarithromycine à 500 mg, 2 f.p.j., voie orale, 1 semaine	et étude 4 = 57		

Résultats des études :

**Tableau 14. Résultats d'études menées chez des patients infectés par *H. pylori* et présentant un ulcère duodéal évolutif**

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

ITT + kpa : Les patients qui étaient infectés par *H. pylori* lors de l'examen initial et qui ont complété le nombre de tests requis et ont obtenu des résultats valables (selon les critères de l'étude) lors des visites de suivi requises. Dans l'étude 1, 3 des 4 tests de dépistage de *H. pylori* devaient être complets et les résultats, valables.

Étude 1 : Les patients présentant un ulcère duodéal évolutif ont subi le test respiratoire à l'urée (UBT), des tests histologiques, des prélèvements pour culture et le test à l'uréase rapide pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 213 (ITT + kpa)

Étude 2 : Les patients présentant un ulcère duodéal évolutif ont subi des tests UBT et le test à

l'uréase rapide avant le traitement pour déceler la présence de *H. pylori* et des tests UBT après le traitement, n = 283 (ITT + kpa)

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

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

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

**Tableau 15. Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques pour la prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

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

*Résultats des études* : Le maintien prolongé de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué

dans le cadre de deux études avec répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, contrôlées par traitement actif, menées aux États-Unis. Les patients admissibles aux deux études avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (Hetzl-Dent) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence confirmée par endoscopie (évaluée aux mois 1, 3, 6 et 12) de l'œsophagite érosive (« rechute »). Les comprimés antiacides Gelusil devaient être pris, au besoin, pour le soulagement symptomatique après au moins 5 minutes de douleur rétrosternale, de régurgitation d'acide gastrique ou de dysphagie, et non dans l'heure précédant ou suivant la prise du médicament à l'étude. Des endoscopies ponctuelles ont été réalisées lorsque les symptômes du reflux gastro-œsophagien ont persisté pendant plus de 3 jours consécutifs. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse primaire tandis que l'analyse discrète était secondaire. Dans les études américaines, on a observé un nombre limité de patients présentant une infection à *H. pylori*. Les résultats de ce sous-groupe de patients ne sont donc que quantitatifs.

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

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

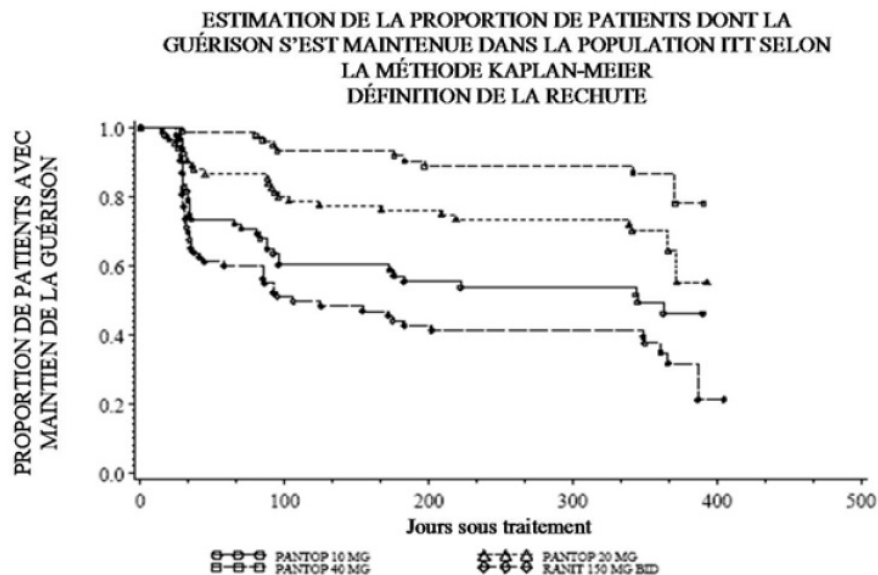
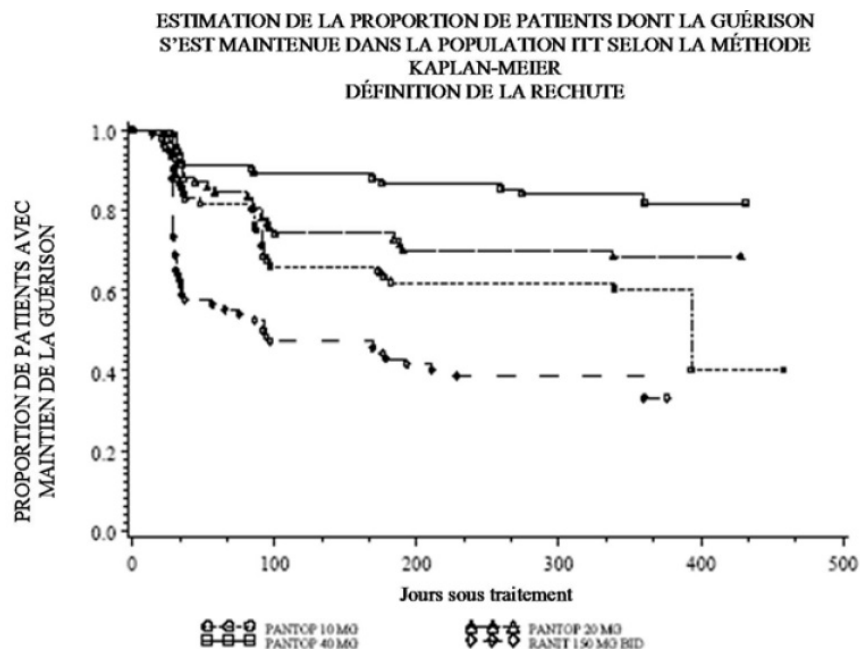


Figure 2 – Courbe de l'analyse Kaplan-Meier; étude 3001A1-303-US



Dans l'analyse discrète des résultats regroupés issus des deux études américaines, la dose de 40 mg était significativement (valeur  $p = 0,004$ ) plus efficace dans le groupe de patients ayant présenté un maintien de la guérison de l'œsophagite érosive que la dose de 20 mg (voir le [tableau 16](#)).

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

	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)

	Pantoprazole à 20 mg n/N (%)	Pantoprazole à 40 mg n/N (%)	Ranitidine à 150 mg n/N (%)
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 regroupées</b>			
Mois 12	50/148 (33,8)*	25/142 (17,6)*, <sup>a</sup>	104/154 (67,5)

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

En outre, le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études de non-infériorité, avec répartition aléatoire, à double insu avec groupe parallèle réalisé en Europe. Les patients admissibles aux deux études présentaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (Savary-Miller) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence de l'œsophagite érosive (« rechute ») confirmée par endoscopie. Le pantoprazole à 40 mg n'est pas inférieur au pantoprazole à 20 mg, ce qui signifie que les patients traités par le pantoprazole à 40 mg n'ont pas montré une réduction moindre du pourcentage de rechute à 12 mois comparativement à ceux traités par le pantoprazole à 20 mg ([tableau 17](#)).

**Tableau 17. Maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive : Proportion de patients en rechute dans les études individuelles et les études regroupées à 12 mois (études menées en Europe)**

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

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

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



## 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, croisée, deux traitements, deux périodes, à dose unique (1 x 40 mg), PANTOPRAZOLE (Pro Doc Ltée) et de PANTOLOC<sup>MD</sup> (Nycomed Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé et à jeun. Un résumé des données des 29 sujets inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 18. Résumé des études de biodisponibilité comparative

<b>Pantoprazole (1 x 40 mg)</b>  <b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	7 523,0 8 870,2 (60.5)	7 842,2 9 819,1 (75.3)	95,9	89,0 à 103,4
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	7 843,4 9 554,7 (68.1)	8 102,2 10 603,2 (88.3)	96,8	90,3 à 103,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3 397,2 3 551,7 (29.4)	3 414,1 3 658,5 (35.5)	99,5	88,1 à 112,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,00 (2,00-6,00)	2,75 (2,00-6,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	1,97 (57.69)	1,93 (59,27)		
<sup>1</sup> Comprimés entérosolubles PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) à 40 mg (Pro Doc Ltée) <sup>2</sup> Les comprimés entérosolubles PANTOLOC <sup>MD</sup> (pantoprazole sodique) à 40 mg (Nycomed Canada Inc.) (Canada) <sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement <sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement				

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à deux traitements, à deux périodes, croisée, à dose unique (1 x 40 mg) PANTOPRAZOLE (Pro Doc Ltée) et PANTOLOC<sup>MD</sup> (Nycomed Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé dans des conditions d'alimentation (teneur élevée en gras et en calories). Un résumé des données des 52 sujets inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 19. Résumé des études de biodisponibilité comparative

Pantoprazole (1 x 40 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	7 993,1 10 555,0 (87,3)	8 297,5 11 279,6 (89,7)	96,3	92,4 à 100,4
ASC <sub>i</sub> <sup>3</sup> (ng•h/mL)	8 570,6 11 973,9 (109,5)	8 957,9 13 758,7 (112,4)	95,7	92,3 à 99,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2 711,3 2 854,8 (30,4)	2 923,1 3 048,5 (29,2)	92,8	86,8 à 99,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	9,00 (3,00-22,00)	8,00 (2,25-24,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	2,90 (115,49)	3,48 (122,12)		
<sup>1</sup> Comprimés entérosolubles PANTOPRAZOLE (pantoprazole sodique) à 40 mg (Pro Doc Ltée)				
<sup>2</sup> Les comprimés entérosolubles PANTOLOC <sup>MD</sup> (pantoprazole sodique) à 40 mg (Nycomed Canada Inc.) ont été achetés au Canada				
<sup>3</sup> N = 49 (nombre de sujets utilisés pour le calcul du rapport des moyennes géométriques (%) et de l'intervalle de confiance à 90 %)				
<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement				
<sup>5</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement				

## 15 MICROBIOLOGIE

### Études *in vivo*

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

**Tableau 20. Doses administrées des traitements pharmacologiques, nombre d'animaux infectés par groupe et taux d'élimination résultant de l'infection à *H. felis***

Groupes sous traitement pharmacologique	Taux d'élimination
Pantoprazole à 100 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	0 %

Groupes sous traitement pharmacologique	Taux d'élimination
Amoxicilline à 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	40 %
Amoxicilline à 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	100 %
Clarithromycine à 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	10 %
Clarithromycine à 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	70 %
Tétracycline à 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 20)	55 %
Tétracycline à 15,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	90 %
Pantoprazole à 100 mg/kg, 3 fois/jour + amoxicilline à 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	100 %
Pantoprazole à 100 mg/kg, 3 fois/jour + clarithromycine à 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n = 10)	90 %
Pantoprazole à 100 mg/kg, 3 fois/jour + tétracycline à 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n = 20)	80 %

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

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

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

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

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur le B8810-044, le principal produit de

dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de DL<sub>50</sub> chez la souris (119 à 167 mg/kg) et chez le rat (73 à 82 mg/kg) étaient inférieures à celles du pantoprazole lui-même après l'injection intraveineuse, mais les symptômes toxiques s'apparentaient à ceux observés pour le médicament. On a aussi effectué une étude chez le rat sur l'administration de doses répétées de ce produit de dégradation par voie i.v. pendant 4 semaines. On a administré 5 et 25 mg de B8810-044/kg aux rats, tandis qu'on administrait 25 mg/kg de pantoprazole au groupe de contrôle. On a observé des fibrillations musculaires immédiatement après avoir injecté 25 mg/kg de produit de dégradation aux rats, mais ces symptômes étaient absents chez les animaux traités avec du pantoprazole. Les composés étaient toutefois comparables à tous les autres niveaux.

**Tableau 21. Études de toxicité aiguë avec le pantoprazole**

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

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

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

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

### Toxicité chronique

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

Une étude de 12 mois sur la toxicité chez les rats SD a été menée à raison de doses orales quotidiennes de 5, 50 et 300 mg/kg. Les doses orales quotidiennes dans les études de 1 et

6 mois chez les chiens (Beagle) étaient respectivement de 7,5, de 15, de 30 et de 100 mg/kg et de 5, 15, 30 et 60 mg/kg. On a administré des doses orales quotidiennes de 2,5, de 15 et de 60 mg/kg dans l'étude de 12 mois chez les chiens.

L'hypergastrinémie était fonction de la dose reçue et a été observée à toutes les doses analysées dans les études mentionnées ci-dessus, mais elle était réversible à l'arrêt du traitement. Les effets médicamenteux sur l'estomac comprenaient l'augmentation du poids de l'estomac et des modifications de la morphologie de la muqueuse. Dans l'étude de 6 mois chez les rats, on a observé une augmentation du poids de l'estomac et des transformations cellulaires à toutes les doses. Dans l'étude de 1 mois chez les rats, on a décelé des modifications gastriques à 5 mg/kg, mais pas à 1 mg/kg. Chez les chiens, on a noté une hausse du poids de l'estomac à toutes les doses étudiées. On n'a pas décelé de modification des cellules gastriques aux doses orales respectives de 7,5 ou 5 mg/kg dans les études de 1 et 6 mois menées chez les chiens. Chez les deux espèces, la plupart des effets gastriques étaient réversibles après une période de rétablissement de 4 ou 8 semaines. On estimait que l'hypergastrinémie et les modifications gastriques découlaient de l'action pharmacologique du composé, soit l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion acide.

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

Dans les études chez les animaux, l'activation thyroïdienne est due au métabolisme rapide des hormones thyroïdiennes dans le foie et on l'a décrite de façon semblable pour d'autres médicaments. Le poids de la thyroïde a augmenté chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg au cours de l'étude de 1 mois menée chez les rats et à 320 mg/kg chez les rats de l'étude de 6 mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes a été notée chez les femelles à ces doses, chez les rats recevant les doses de 50 et 300 mg/kg au cours de l'étude de 12 mois, ainsi que chez quelques femelles à 16 mg/kg durant l'étude de 6 mois. Il n'y a pas eu d'effet sur la thyroïde des rats à la dose orale de 5 mg/kg ou moins, même après 1 an. Chez le chien, on n'a pas observé d'effets sur la thyroïde après 4 semaines. On a observé de légères augmentations

du poids de la thyroïde indépendantes de la dose administrée après 6 mois, mais sans transformations histologiques. Dans l'étude de 12 mois, les poids relatifs de la thyroïde chez le groupe à 60 mg/kg n'étaient que légèrement plus élevés que ceux des chiens témoins, et les changements n'ont été décelés sur le plan histologique que chez quelques animaux qui recevaient 15 et 60 mg/kg. Chez les deux espèces, les modifications étaient réversibles.

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

Dans les études menées chez le chien, les doses de 15 mg/kg ou plus de pantoprazole administrées par voie orale ont causé un œdème pulmonaire passager pendant la première semaine d'administration du médicament chez un certain nombre de chiens soumis pour la première fois au traitement. L'œdème pulmonaire a causé la mort de quelques chiens après l'administration par voie orale de doses répétées égales ou supérieures à 15 mg/kg. De solides données probantes indiquent que la toxicité pulmonaire est attribuable à un métabolite (le thiol) qui n'est pas présent chez l'humain. Aucun signe d'œdème pulmonaire n'a été décelé chez les chiens recevant par voie orale une dose quotidienne de 7,5 mg/kg ou de 60 mg/kg pendant 6 ou 12 mois, après une phase d'augmentation de la dose d'une semaine.

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

Groupe 1 – pantoprazole à 16 mg/kg

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

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

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

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

Les examens histomorphologiques ont indiqué que le traitement par la clarithromycine et le métronidazole seuls (groupe 2) a induit une gastrite atrophique, qui n'a pas été observée lorsque ces produits étaient administrés en concomitance avec le pantoprazole. Dans le groupe 5, toutefois, l'aspect de l'ensemble de la muqueuse a été jugé assez normal, et l'épaisseur de la muqueuse n'avait pas diminué. Suivant le rétablissement des chiens, les muqueuses ont également été jugées normales.

Dans tous les groupes ayant reçu la clarithromycine (groupes 2, 4, 5), on a observé une inflammation et une hyperplasie de la vésicule biliaire, ainsi qu'une dégénérescence des papilles rénales. Ces changements étaient absents chez les chiens du groupe 5 suivant leur rétablissement (on a seulement noté un gonflement tubulaire et une augmentation de la

pigmentation tubulaire), ce qui indique qu'il y a réversibilité. Une légère hypertrophie centrilobulaire a été observée dans le foie de la plupart des animaux.

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

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

### **Cancérogénicité :**

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

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

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

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

concentrations sériques élevées de gastrine notées chez le rat durant le traitement prolongé. Dans le cadre de la deuxième étude sur le pouvoir carcinogène menée chez le rat, on a décelé des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac de tous les groupes de femelles traitées et dans les groupes de mâles auxquels on a administré des doses de 15 et 50 mg/kg. Aucune métastase provenant des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac n'a été décelée.

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

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

Chez les rats recevant 200 mg/kg/jour de pantoprazole, on a observé une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde. La fréquence de ces tumeurs de la thyroïde ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de rats. On n'a pas observé de néoplasme thyroïdien durant l'étude de 12 mois. La dose sans effet pour les rats et les rates est de 50 mg/kg, ce qui équivaut à 100 fois la dose la plus fréquemment



employée chez les humains (c.-à-d. 40 mg). L'effet du pantoprazole sur la thyroïde est secondaire aux effets sur l'induction enzymatique du foie qui entraîne la stimulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. En conséquence, la production de thyrotropine (TSH) augmente et produit un effet trophique sur la glande thyroïdienne. Des études cliniques ont mis en évidence qu'il ne se produit ni induction enzymatique du foie, ni modifications des paramètres hormonaux de la thyroïde chez les humains, après l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole.

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

#### **Génotoxicité :**

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

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

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

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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

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

On a étudié la pénétration du médicament dans le placenta chez la rate, et on a constaté qu'elle augmentait lorsque la gestation était avancée. Par conséquent, la concentration du pantoprazole augmente chez le fœtus peu avant la naissance, peu importe la voie d'administration.

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

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

### ***Pharmacodynamie non Clinique***

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

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

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

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

### ***Pharmacocinétique non Clinique***

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

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

### **Métabolisme et élimination :**

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

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

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. PANTOLOC<sup>MD</sup> (Comprimés à entérosoluble, 20 mg et 40 mg), numéro de contrôle 266961, Monographie de produit, Takeda Canada Inc., (mars 30, 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### Pr PANTOPRAZOLE

#### Comprimés de pantoprazole sodique à libération retardée

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **PANTOPRAZOLE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet PANTOPRAZOLE.

#### Pourquoi utilise-t-on PANTOPRAZOLE?

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

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

#### Comment PANTOPRAZOLE agit-il?

PANTOPRAZOLE est un inhibiteur de la pompe à protons. Il réduit la quantité d'acide produite

par votre estomac.

### **Quels sont les ingrédients PANTOPRAZOLE ?**

Ingrédients médicinaux : pantoprazole sodique

Ingrédients non médicinaux : Carbonate de sodium anhydre, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

### **PANTOPRAZOLE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

- Comprimés à 20 mg et à 40 mg

PANTOPRAZOLE satisfait aux critères du test n° 2 de dissolution USP.

### **N'utilisez pas PANTOPRAZOLE dans les cas suivants :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PANTOPRAZOLE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous prenez d'autres médicaments (voir [Les produits suivants pourraient interagir avec PANTOPRAZOLE](#)).
- si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse.
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On a trouvé du pantoprazole dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre médecin.
- si vous avez des antécédents de problèmes hépatiques.
- si vous présentez un faible taux de magnésium dans l'organisme, ce qui peut provoquer les symptômes suivants :
  - des palpitations;
  - des étourdissements, des convulsions;
  - des crampes, des secousses ou des spasmes musculaires;
- si vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

### **Autres mises en garde :**

Si vous présentez les symptômes suivants avant de prendre PANTOPRAZOLE, indiquez-le à votre médecin :

- une perte de poids inexplicquée;
- une diarrhée grave ou persistante;
- des vomissements récurrents;
- des vomissements sanglants;
- des selles noirâtres;
- de la fatigue (anémie);
- de la difficulté à avaler;

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

Selon l'affection dont vous êtes atteint, votre médecin peut vous dire d'utiliser ce type de médicament (inhibiteur de la pompe à protons) pendant une période plus longue.

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

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

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

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

### **Les produits suivants pourraient interagir avec PANTOPRAZOLE :**

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

- erlotinib

### **Comment utiliser PANTOPRAZOLE :**

- Prenez PANTOPRAZOLE le matin :
  - avec ou sans aliments.
  - on recommande de le prendre avec le petit déjeuner.
- Avalez-le ou les comprimés entiers avec de l'eau.
- Ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.

### **Posologie habituelle chez l'adulte :**

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

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

### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop PANTOPRAZOLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PANTOPRAZOLE ?**

Comme tous les médicaments, PANTOPRAZOLE peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires associés ont été généralement bénins et n'ont pas duré longtemps. Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PANTOPRAZOLE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus communs sont les suivants :



- maux de tête
- diarrhée
- nausées

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

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

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
Troubles de la vue La plupart des cas signalés ne sont pas sévères.			√
<b>INCONNU</b>			
Atteinte hépatique. Les symptômes incluent une coloration jaunâtre de la peau et des yeux.			√
Réactions cutanées graves : éruption cutanée pouvant comporter des ampoules, une desquamation ou des saignements de la peau en tout point (pouvant toucher les lèvres, les yeux, la 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 musculaire			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin). Les symptômes incluent une diarrhée			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale.			
Colite microscopique (inflammation du tube digestif). Les symptômes comprennent une diarrhée aqueuse chronique, une douleur abdominale, des crampes ou ballonnements, une perte de poids, des nausées, l'évacuation incontrôlable des selles et des signes de déshydratation, c'est-à-dire soif intense, envie moins fréquente d'uriner, urine foncée, fatigue, étourdissements, confusion.  Les symptômes de colite microscopique peuvent apparaître et disparaître fréquemment. Si vous présentez une diarrhée aqueuse depuis plus de quelques jours, communiquez avec votre médecin.	√		

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

- En visitant le site Web des déclarations 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 courriel, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

**Entreposage :**

Conservez à température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C, Évitez l'humidité excessive.

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

**Pour en savoir plus sur PANTOPRAZOLE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
  - Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca), ou [medinfo@prodoc.qc.ca](mailto:medinfo@prodoc.qc.ca).

Le présent dépliant a été rédigé par Pro Doc Ltée, Laval Québec, H7L 3W9

Dernière révision : 08 janvier 2024