

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr PANTOPRAZOLE POUR INJECTION**

40 mg de pantoprazole/fiole  
(sous forme de pantoprazole sodique)

sous forme de poudre lyophilisée

Inhibiteur de l' $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase

**Fresenius Kabi Canada Ltée**  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

**Date de révision :**  
22 novembre 2017

**N° d'homologation : 210917**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	21
TOXICOLOGIE .....	25
RÉFÉRENCES .....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>33</b>

## Pr PANTOPRAZOLE POUR INJECTION

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Liste complète des ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection/40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique)	édétate tétrasodique, mannitol et trométhamine

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Pantoprazole pour injection est indiqué pour le traitement de courte durée (jusqu'à 7 jours) des affections exigeant une baisse rapide de la sécrétion d'acide gastrique, telles que :

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

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**.

#### **Pédiatrie :**

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

#### CONTRE-INDICATIONS

Le Pantoprazole pour injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués, ou à l'un des ingrédients de la solution. Pour connaître la liste complète des ingrédients, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

L'administration concomitante de rilpivirine est contre-indiquée.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Généralités**

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex., perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse, anémie ou méléna) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant d'instaurer le traitement par le pantoprazole pour injection, car le traitement par le pantoprazole sodique peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Comme dans le cas de toutes les autres préparations intraveineuses contenant de l'édétate tétrasodique (le sel de l'EDTA), lequel constitue un puissant chélateur des ions métalliques dont le zinc, il faut envisager l'administration d'un supplément de zinc chez les patients traités par le pantoprazole pour injection qui sont susceptibles de souffrir d'une carence en zinc. Il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres produits contenant de l'EDTA sont administrés concomitamment par voie intraveineuse.

### **Diarrhée associée à *Clostridium difficile***

La diminution de l'acidité gastrique, par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), est associée à une augmentation du nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par IPP peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales telles que les infections par *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

Un risque accru d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été observé en association avec l'utilisation d'IPP dans plusieurs études observationnelles. Il faut envisager la possibilité d'une ICD ou d'une DACD dans le cadre d'un diagnostic différentiel en présence d'une diarrhée qui ne s'améliore pas. Les facteurs de risque supplémentaires d'une ICD et d'une DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de comorbidités.

Il faut prescrire aux patients un IPP à la plus faible dose possible et pour la plus courte période requise pour l'affection traitée, et il faut procéder à une réévaluation afin de déterminer si la poursuite du traitement par un IPP demeure bénéfique.

### **Emploi concomitant avec le méthotrexate**

Les publications donnent à penser que l'utilisation concomitante d'IPP avec du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite ainsi qu'en prolonger la présence dans le sang, ce qui peut entraîner des effets toxiques causés par le méthotrexate. Une interruption temporaire du traitement par l'IPP peut être envisagée chez certains patients recevant des doses élevées de méthotrexate.

### **Fractures**

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

(un an ou plus). Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible. Les patients à risque de fractures ostéoporotiques devraient être traités conformément aux directives de traitement établies (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

Chez le rat, on considère que le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes de cellules gastriques s'explique par la hausse des concentrations de gastrine qui surviennent au cours du traitement prolongé. On a également observé des résultats semblables après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. (Pour des renseignements plus détaillés, voir **TOXICOLOGIE**.)

Le traitement de courte et de longue durée avec le pantoprazole 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 endocrines oxyntiques de l'estomac.

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

Des interactions entre les IPP et certains médicaments antirétroviraux ont été signalées. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes possibles sont liés au CYP 2C19.

### ***Rilpivirine***

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une exposition nettement réduite à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***Atazanavir et nelfinavir***

L'administration concomitante avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir les monographies de REYATAZ<sup>MD</sup> ET VIRACEPT<sup>MD</sup>).

Si l'administration concomitante de pantoprazole pour injection et d'atazanavir est jugée indispensable, on recommande d'assurer une surveillance clinique étroite et d'administrer une dose de 400 mg d'atazanavir en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de pantoprazole pour injection ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de REYATAZ<sup>MD</sup>).

### ***Saquinavir***

Si le pantoprazole pour injection est administré en concomitance avec du saquinavir/ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des effets toxiques possibles associés au saquinavir est recommandée, y compris : symptômes gastro-intestinaux, augmentation des triglycérides,

thrombose veineuse profonde et allongement de l'intervalle QT. Du point de vue de l'innocuité, on devrait envisager une réduction de la dose de saquinavir en fonction de chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE<sup>MD</sup>).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Hypomagnésémie**

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

Chez les patients susceptibles de subir un traitement prolongé ou qui prennent des IPP en concomitance avec des médicaments comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent entraîner une hypomagnésémie (comme les diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début de l'administration de l'IPP, puis régulièrement par la suite. L'utilisation chronique d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie. En outre, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été signalés dans les publications en tant que troubles électrolytiques concomitants.

### **Carence en cyanocobalamine (vitamine B12)**

L'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption de vitamine B12 liée à des protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B12).

### **Interférence avec les tests de laboratoire**

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par PANTO<sup>MD</sup> IV doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

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

### **Fonction rénale**

En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les insuffisants rénaux ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

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

### **Femmes qui allaitent :**

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Puisqu'on ignore quelle est la portée clinique de cette observation, il ne faut pas prescrire le pantoprazole sodique aux femmes qui allaitent à moins que les bienfaits d'un tel traitement l'emportent sur les risques encourus par l'enfant.

### **Pédiatrie :**

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

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir **PHARMACOLOGIE**.

Il faut sopeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré prudemment en respectant les directives établies (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

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

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés*

*d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Dans quatre études cliniques contrôlées menées chez 407 patients atteints d'œsophagite par reflux qui ont reçu du pantoprazole sodique par voie intraveineuse (40 mg par jour pendant 5 à 7 jours, suivi d'une administration par voie orale pendant un maximum de 7 semaines), on a signalé les effets secondaires suivants dont la fréquence était > 1 % au cours de l'administration par voie intraveineuse et dont on ne pouvait exclure un lien avec l'administration du médicament.

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

<b>Troubles digestifs</b>	
Malaises généraux tels que douleur abdominale, crampes, ballonnements et inconfort	1,97 %
Constipation	1,22 %
Diarrhée	1,97 %
Selles molles/liquides	1,72 %
Nausées/sensations de mal de cœur	1,72 %
Vomissements/haut-le-cœur	1,97 %
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Céphalées/céphalées caractérisées par une douleur sourde	3,2 %
<b>Manifestations générales et au point d'injection</b>	
Réactions au point d'injection (inflammation, ecchymose)	1,22 %
<b>Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés</b>	
Réactions cutanées allergiques, dont un prurit et un exanthème	1,22 %

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

Dans une étude de tolérabilité (n = 61) comparant l'administration par voie intraveineuse de 40 mg de pantoprazole sodique sans EDTA à l'administration par voie intraveineuse de 40 mg de pantoprazole sodique avec EDTA chez des volontaires en santé, les effets indésirables qui sont apparus durant le traitement et qui ont été signalés le plus souvent (c.-à-d.,  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) dans le groupe recevant le pantoprazole avec EDTA ont été les suivants : douleurs abdominales, douleurs thoraciques, œdème du visage, céphalées, algie, vasodilatation, nausées, vomissements, œdème périphérique, étourdissements, prurit, éruptions cutanées, hausse des triglycérides, augmentation de la glycémie, baisse du taux d'hématocrite, baisse de la concentration des

neutrophiles et diminution de la clairance à la créatinine. Une hausse de la concentration de potassium, une baisse de la concentration de potassium et une hausse de l'ALT ont été signalées uniquement dans le groupe recevant le pantoprazole sans EDTA. La fréquence des cas de constipation était  $\geq 10\%$ . La fréquence des hausses de la concentration des triglycérides était  $\geq 10\%$  uniquement au sein du groupe recevant le pantoprazole sans EDTA. La solution avec EDTA était bien tolérée, son profil de tolérabilité étant semblable à celui de la solution sans EDTA.

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

### **Réactions indésirables observées depuis la commercialisation**

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans le cadre du programme de pharmacovigilance et la possibilité d'un rapport de causalité avec le pantoprazole sodique par voie intraveineuse n'a pu être écartée. Ces effets ayant été signalés spontanément, il est impossible d'en fournir l'incidence exacte; la plupart de ces effets étaient cependant très rares.

Néphrite interstitielle; syndrome de Stevens-Johnson; érythème polymorphe; épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell); photosensibilité; hypernatrémie; hypomagnésémie, lésion hépatocellulaire; ictère; insuffisance hépatocellulaire; hallucination; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants); hypokinésie; neuropathie optique ischémique antérieure; pancréatite; augmentation de la salivation; troubles de la parole; élévation de la créatine phosphokinase; rhabdomyolyse; acouphène; ostéoporose et fractures ostéoporotiques.

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

Courant : thrombophlébite au point d'injection.

Peu courants : céphalées; étourdissements; diarrhée; nausées/vomissements; distension et ballonnement abdominaux; constipation; sécheresse de la bouche; douleur et gêne abdominales; éruption cutanée/exanthème/éruption; prurit; asthénie; fatigue et malaise; élévation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases,  $\gamma$ -GT); troubles du sommeil.

Rares : agranulocytose; trouble de la vision/vue brouillée; urticaire; œdème de Quincke; arthralgie; myalgie; hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol); modification du poids; élévation de la température corporelle; œdème périphérique;

gynécomastie; hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique); hausse du taux de bilirubine; dépression (et toute aggravation); dysgueusie.

Très rares : thrombocytopénie; leucopénie; pancytopenie; désorientation (et toute aggravation).

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le pantoprazole sodique subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation à médiation par le cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P (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 (de façon non saturable et non dépendante du cytochrome P450). On n'a pas observé d'induction du cytochrome P450 par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. En raison de l'inhibition profonde et prolongée de la sécrétion d'acide gastrique qu'entraîne le pantoprazole sodique, ce dernier pourrait nuire à l'absorption des médicaments dont la biodisponibilité dépend grandement du pH gastrique (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

### **Interactions médicament-médicament**

Le pantoprazole sodique est dépourvu d'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 éthinyloestradiol) et la cyclosporine. La prise concomitante d'antiacides n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

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

Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction pendant l'administration concomitante de warfarine dans le cadre d'études sur la pharmacocinétique clinique, on a fait état de quelques cas isolés de variations du RIN pendant l'administration concomitante depuis la mise en marché du produit. Par conséquent, chez les patients traités par anticoagulants de type coumarine, on recommande de surveiller le temps de prothrombine/RIN après le début du traitement, à la fin du traitement ou durant l'utilisation intermittente du pantoprazole.

Des rapports de cas, des études publiées portant sur la pharmacocinétique au sein d'une population et des analyses rétrospectives donnent à penser que l'administration concomitante d'IPP et du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ainsi qu'en prolonger la présence

dans le sang. Toutefois, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.

### ***Rilpivirine***

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison de diminutions importantes de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### ***Atazanavir***

L'administration concomitante de pantoprazole pour injection avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ<sup>MD</sup>).

### ***Nelfinavir***

L'administration concomitante de pantoprazole pour injection avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec le nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la  $C_{max}$  du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT<sup>MD</sup>).

### ***Saquinavir***

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante avec le saquinavir, et il convient de surveiller le patient et de possiblement réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition au saquinavir et du risque de toxicités liées au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE<sup>MD</sup>).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du saquinavir de 82 % et la  $C_{max}$  de 75 %.

### **Interactions médicament-aliment**

L'ingestion de nourriture n'influe pas sur la pharmacocinétique (ASC et  $C_{max}$ ) du pantoprazole sodique. Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine**.

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

Des résultats faussement positifs obtenus lors d'analyses d'urine effectuées pour le dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) ont été signalés chez des patients recevant la plupart des IPP, y compris le pantoprazole. Dans une certaine mesure, on a observé une activité hétérospécifique des IPP lors du dépistage du THC effectué à l'aide de l'OnTrak TesTcard<sup>MC</sup> 9, quoique cette réaction ne se limite probablement pas à ce test de dépistage. On devrait envisager l'utilisation d'une autre méthode de confirmation pour vérifier les résultats positifs.

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer

avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par le pantoprazole pour injection doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Propriétés pharmacodynamiques**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Dans la mesure du possible, on fera passer les patients au traitement par pantoprazole sodique sous forme de comprimés. On devrait alors continuer à administrer la même dose, mg pour mg. Des doses quotidiennes de pantoprazole allant jusqu'à 272 mg ont été administrées par voie intraveineuse et bien tolérées. Le Pantoprazole pour injection a été administré pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours au cours des études cliniques. Comme l'ont démontré des études cliniques, l'emploi du Pantoprazole sodique pour injection n'est pas associé à des effets de tolérance.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Cœsophagite par reflux :**

La posologie recommandée de Pantoprazole pour injection chez les patients adultes atteints d'œsophagite par reflux est de 40 mg par jour, administrée par injection intraveineuse lente pendant 2 à 5 minutes ou par perfusion intraveineuse s'échelonnant sur 15 minutes.

#### **Hypersécrétion pathologique associée au syndrome de Zollinger-Ellison :**

La posologie recommandée chez les patients présentant une hypersécrétion pathologique associée au syndrome de Zollinger-Ellison est de 80 mg toutes les 12 heures, administrée par perfusion intraveineuse s'échelonnant sur 15 minutes. On a également administré des doses de 120 mg 2 fois par jour et de 80 mg 3 fois par jour pour maintenir le débit d'acide sous 10 mEq/h.

Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

### **Administration**

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

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

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

<b>Produit de reconstitution</b>	<b>À administrer dans les :</b>
Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP	24 heures

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

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

Lorsqu'on la dilue davantage, la solution reconstituée dans la fiole doit être diluée dans les trois (3) heures suivant la ponction initiale de la fiole. Lorsqu'on la dilue davantage au moyen de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % en vue d'une perfusion intraveineuse, la solution obtenue doit être administrée dans les 21 heures. Lorsqu'on la dilue davantage au moyen de dextrose injectable, USP à 5 % en vue d'une perfusion intraveineuse, la solution obtenue doit être administrée dans les 12 heures.

<b>Diluant</b>	<b>Diluer davantage dans les :</b>	<b>À administrer dans les :</b>
Chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 %	3 heures	21 heures suivant la dilution
Dextrose injectable, USP à 5 %	3 heures	12 heures suivant la dilution

Au même titre que tous les mélanges de solutions administrés par voie parentérale, la solution reconstituée ou diluée davantage doit être examinée pour déceler toute coloration anormale, précipitation, turbidité ou fuite. Jeter toute portion inutilisée.

### **Reconstitution :**

#### **Produits parentéraux :**

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

### **Injection intraveineuse de 40 mg**

Chlorure de sodium injectable USP à 0,9 %

<b>Format de la fiole (mL)</b>	<b>Volume de diluant (mL) nécessaire par fiole</b>	<b>Volume approximatif obtenu (mL)</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
12	10	10	4 mg

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

### **Perfusion intraveineuse de 40 mg**

Préparer de la façon indiquée ci-dessus, puis :

1) Chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 %

<b>Volume de solution prête à utiliser (mL)</b>	<b>Volume de diluant (mL)</b>	<b>Volume approximatif obtenu (mL)</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
10	90	100	0,4 mg

2) Dextrose injectable, USP à 5 %

<b>Volume de solution prête à utiliser (mL)</b>	<b>Volume de diluant (mL)</b>	<b>Volume approximatif obtenu (mL)</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
10	90	100	0,4 mg

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

### **Perfusion intraveineuse de 80 mg**

Deux fioles de Pantoprazole pour injection sont requises. Préparer chaque fiole en injectant 10 mL de solution physiologique de chlorure de sodium.

1) Chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 %

<b>Volume de solution prête à utiliser (mL)</b>	<b>Volume de diluant (mL)</b>	<b>Volume approximatif obtenu (mL)</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
20	80	100	0,8 mg

2) Dextrose injectable, USP à 5 %

<b>Volume de solution prête à utiliser (mL)</b>	<b>Volume de diluant (mL)</b>	<b>Volume approximatif obtenu (mL)</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
20	80	100	0,8 mg

Perfusion intraveineuse de 80 mg : La solution des deux fioles prête à utiliser doit ensuite être diluée avec 80 mL de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % ou 80 mL de dextrose injectable, USP à 5 %.

## **SURDOSAGE**

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

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

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

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

Les valeurs de la gastrine à jeun ont augmenté durant le traitement par pantoprazole, mais dans la plupart des cas, cette hausse n'était que modérée. Une évaluation poussée des résultats de laboratoires cliniques n'a pas révélé de changements cliniquement importants durant le traitement par le pantoprazole sodique (mise à part une augmentation de 1,5 fois des valeurs de la gastrine au bout de 4 à 8 semaines).

### **Pharmacodynamique**

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

réduite respectivement de 37 et 98 %.

### **Propriétés pharmacodynamiques**

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

Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Cette interruption permet au taux de CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Interférence avec les tests de laboratoire**).

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le pantoprazole sodique est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entérosoluble à 40 mg. La biodisponibilité du pantoprazole pris par voie orale est de 77 % par rapport à celle de la forme intraveineuse du médicament et elle ne change pas après des prises multiples. Après la prise d'un comprimé à 40 mg, la  $C_{max}$  est d'environ 2,5 mcg/mL et le  $t_{max}$ , de 2 à 3 heures. L'ASC est d'environ 5 mcg.h/mL. La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la  $C_{max}$  du pantoprazole sodique.

**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. Le pantoprazole sodique est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Des études avec le pantoprazole sodique chez l'humain n'ont pas révélé d'inhibition ni d'activation du cytochrome P450 (CYP450) dans le foie.

**Excrétion :** Les métabolites du pantoprazole sont surtout éliminés par le rein (environ 82 %), les métabolites restants étant excrétés dans les fèces. Dans le sérum ainsi que l'urine, le métabolite principal est le desméthylpantoprazole sous forme de conjugué de sulfate. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 heure) n'est pas tellement plus longue que celle du pantoprazole sodique (environ 1 heure).

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

## **Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

**Gériatrie :** Chez des volontaires âgés en santé, la clairance sérique totale du pantoprazole sodique après son administration répétée était semblable à celle qui a été observée chez des sujets plus jeunes en santé. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser celles recommandées par les schémas thérapeutiques.

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

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

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

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 °C et 30 °C à l'abri de la lumière. Ce médicament craignant la lumière, il ne faut donc ni sortir les fioles de leur boîte en carton ni les garder à l'extérieur de la boîte sauf au moment même d'en administrer le contenu.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'en existe aucune.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le Pantoprazole pour injection (pantoprazole sodique) est présenté en fioles de 10 mL renfermant 40 mg de pantoprazole (42,3 mg de pantoprazole sodique) sous forme de poudre lyophilisée. Présenté en boîtes de 10 fioles.

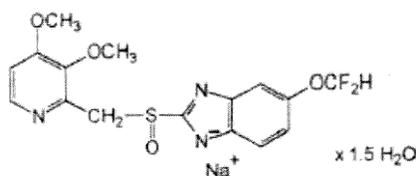
Ingrédients non médicinaux : édétate tétrasodique, mannitol et trométhamine.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

- Nom propre :** pantoprazole sodique
- Nom chimique :** sesquihydrate sodique de [5-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy -2-pyridinyl)-méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole
- Formule moléculaire :** Racémique  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \times 1.5H_2O$
- Masse moléculaire relative :** 432,4 g/mol
- Formule développée :**



#### **Propriétés physicochimiques :**

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé.

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

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

pKa : 3,94 pyridine;  
8,23 benzimidazole

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

## ESSAIS CLINIQUES

### **Patients atteints de RGO**

Dans une étude ouverte et contrôlée, on a évalué l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole sodique administré par voie intraveineuse puis orale à des patients chez qui on avait diagnostiqué par endoscopie un reflux gastro-œsophagien modéré ou grave (RGO de stades II et III, selon la classification de Savary-Miller). Les patients ont reçu une dose quotidienne de 40 mg de pantoprazole sodique par voie intraveineuse pendant 5 à 7 jours consécutifs, puis ils ont pris la même dose en comprimés pour une période pouvant aller jusqu'à 8 semaines. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient la guérison complète des lésions évaluée par endoscopie après 4 et 8 semaines de traitement et le soulagement des symptômes évalué après 2 et 4 semaines de traitement. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 2. L'administration par voie intraveineuse puis orale du pantoprazole sodique à des patients atteints de RGO s'est traduite par un soulagement rapide des symptômes et des taux élevés de guérison.

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

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

<b>Paramètre d'évaluation de l'efficacité</b>	<b>2 semaines</b>	<b>4 semaines</b>	<b>8 semaines</b>
Guérison des lésions œsophagiennes, selon le protocole (n = 98)	Non évaluée	87 %	95 %
Guérison des lésions œsophagiennes, selon les intentions de traitement (n = 110)	Non évaluée	77 %	85 %
Soulagement des brûlures d'estomac, selon le protocole (n = 95)	97 %	99 %	Non évaluée
Soulagement de la régurgitation acide, selon le protocole (n = 93)	98 %	98 %	Non évaluée
Soulagement de la douleur à la déglutition, selon le protocole (n = 37)	100 %	100 %	Non évaluée

### **Patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)**

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

Dans l'autre étude menée chez 14 patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, on a remplacé un IPP administré par voie orale par le pantoprazole pour injection. Ce dernier a maintenu ou amélioré la maîtrise de la sécrétion d'acide gastrique. On peut donc passer d'un IPP

administré par voie orale au pantoprazole sous forme intraveineuse, tout en conservant la maîtrise du débit d'acide.

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### **Pharmacologie animale**

#### **Pharmacodynamique :**

*In vivo*, le pantoprazole a produit une inhibition marquée et prolongée de la sécrétion acide basale ainsi que de la sécrétion acide stimulée à raison de valeurs de la dose efficace moyenne (DE<sub>50</sub>) de 0,2 à 2,4 mg/kg chez les rats et les chiens. Outre l'administration de doses uniques, le pantoprazole a fait l'objet d'essais au niveau de l'administration répétée par voie orale (lors d'une pH-métrie de 24 h effectuée chez les chiens sous l'effet d'une stimulation à base de pentagastrine). 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 oscillaient entre 4 et 7 au bout de 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 observée chez les rats à la suite de l'administration de doses élevées de pantoprazole a donné lieu à des transformations hyperplasiques de la muqueuse fundique avec une densité accrue des cellules gastriques entérochromaffine-like (ECL). Ces transformations se sont révélées 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 et chez des chats sous anesthésie auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg de pantoprazole, on n'a constaté aucun changement constant du rythme respiratoire, de l'ECG, de l'EEG, de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Des doses plus élevées ont donné lieu à des réductions modérées et transitoires de la tension artérielle et 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 :**

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

Le pantoprazole est absorbé rapidement chez le rat comme chez 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 hématoencéphalique qu'à un très faible degré. Sa liaison aux protéines est de 95 % chez le rat et de 86 % chez le chien.

#### ***Métabolisme et excrétion***

Le pantoprazole subit un important métabolisme. L'oxydation et la réduction qui s'opèrent à différents sites de la molécule, auxquelles s'ajoutent les réactions de la phase II (sulfatation et glucuronidation) et leurs différentes combinaisons, provoquent la formation de divers métabolites. Chez le rat et le chien, 29 à 33 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites biliaires/fécaux. On ne retrouve pratiquement aucune molécule mère dans l'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 excrété dans le lait. La radioactivité a pénétré dans le placenta à raison de 0,1 à 0,2 % de la dose/g de tissu fœtal le premier jour après l'administration du médicament par voie orale.

### **Pharmacologie humaine**

#### **Pharmacodynamique :**

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

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

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

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

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

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 (diurne)	1,8	4,4*	2,0
22 h à 8 h (nocturne)	1,3	3,1	3,7

\*p < 0,05 vs la ranitidine

L'augmentation de la dose quotidienne unique de pantoprazole de 40 mg à 80 mg n'a pas donné lieu à un pH moyen de 24 h significativement plus élevé.

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

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

n.s. = non significatif

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

**Pharmacocinétique :**

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

Le pantoprazole se lie aux protéines sériques dans une proportion d'environ 98 %.

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë chez la souris ont révélé que les valeurs de la dose létale moyenne (DL<sub>50</sub>) du pantoprazole se situaient aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration par voie intraveineuse et autour de 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration par voie orale.

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

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur le B8810-044, le principal produit de dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de la 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 intraveineuse pendant 4 semaines. On a administré 5 et 25 mg de B8810-044/kg à des rats, tandis qu'on administrait 25 mg/kg de pantoprazole à un groupe témoin. On a observé des fibrillations musculaires immédiatement après avoir injecté 25 mg/kg de produit de dégradation aux rats, mais ces symptômes étaient absents chez les animaux traités par pantoprazole. Les composés se sont, par ailleurs, révélés comparables à tous les autres niveaux.

**Tableau 6 : Études de la toxicité aiguë du pantoprazole**

ESPÈCES	SEXE	VOIE	DL <sub>50</sub> * approx. (mg/kg)
Souris	M	.orale	> 1 000
	F	orale	747
Souris	M	orale	399
	F	orale	395
Rat	M	orale	1 343
	F	orale	1 037
Rat	M	intraveineuse	330
	F	intraveineuse	343
Chien	M/F	orale	300 – 1 000**
	M/F	intraveineuse	150 – 300

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

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

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

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

### **Tolérance locale :**

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

### **Toxicité chronique**

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

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

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

On considère que l'augmentation du poids du foie relevée au cours des expérimentations sur le rat résultait de l'activation des systèmes hépatiques qui métabolisent le médicament et était

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

L'activation thyroïdienne observée au cours des études sur les animaux est attribuable au métabolisme rapide des hormones thyroïdiennes du foie et a été décrite de façon semblable avec d'autres médicaments. Le poids de la thyroïde des rats mâles et femelles a augmenté au cours de l'étude de 1 mois à la dose de 500 mg/kg chez le rat et au cours de l'étude de 6 mois à la dose de 320 mg/kg. On a remarqué de l'hypertrophie cellulaire de la vésicule thyroïdienne chez les femelles recevant ces doses, chez les rats auxquels on a administré des doses de 50 et de 300 mg/kg dans le cadre de l'étude de 12 mois et chez quelques femelles ayant reçu la dose de 16 mg/kg au cours de l'étude de 6 mois. On n'a remarqué aucun effet sur la thyroïde des rats auxquels on a administré, par voie orale, des doses égales ou inférieures à 5 mg/kg, et ce, même après 1 an. Chez le chien, aucun effet sur la thyroïde n'a été observé après 4 semaines. On n'a constaté, après 6 mois, que de légères augmentations du poids de la thyroïde, mais celles-ci n'étaient pas liées à la dose après 6 mois; aucune transformation histologique n'a été observée. Au cours de l'étude de 12 mois, le poids relatif de la thyroïde chez le groupe ayant reçu la dose de 60 mg/kg n'était que légèrement supérieur à celui de la thyroïde des chiens témoins; des changements n'ont été décelés sur le plan histologique que chez quelques animaux auxquels on administrait des doses inférieures à 15 et à 60 mg/kg. Les changements se sont révélés réversibles chez les deux espèces.

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

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

60 mg/kg par voie orale pendant une période de 6 ou 12 mois après avoir progressivement augmenté la dose pendant une semaine.

### **Cancérogénicité**

Trois études sur la cancérogénicité du produit ont été réalisées.

- Une étude de 24 mois chez des rats SD auxquels on a administré, par voie orale, des doses 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 auxquels on a administré, par voie orale, des doses de 5, 25 et 150 mg/kg/jour.

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

Dans le cadre de la première étude de 2 ans menée sur le pouvoir cancérogène chez les rats, qui correspond à un traitement à vie pour les rats, on a trouvé des néoplasmes neuroendocriniens dans l'estomac de mâles ayant reçu des doses d'au moins 50 mg/kg/jour et de femelles ayant reçu des doses d'au moins 0,5 mg/kg/jour. Les tumeurs se sont manifestées à une période tardive dans la vie des animaux (seulement après 17 mois de traitement), tandis qu'on n'a trouvé aucune tumeur chez les rats traités à raison d'une dose encore plus élevée pendant 1 an. Le mécanisme entraînant la manifestation de carcinoïdes gastriques par des benzimidazoles de substitution a fait l'objet d'une étude approfondie, et on le considère comme étant le fait de concentrations sériques élevées de gastrine notées chez le rat durant le traitement prolongé. Dans le cadre de la deuxième étude menée sur le pouvoir cancérogène chez le rat, on a décelé des tumeurs cellulaires neuroendocriniennes dans l'estomac de tous les groupes de femelles traitées et dans les groupes de mâles auxquels on a administré des doses de 15 et 50 mg/kg.

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

L'étude microscopique de tissus du rat (première étude sur le pouvoir cancérogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a démontré une augmentation de la fréquence de manifestation de tumeurs 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 du groupe à 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. D'autres transformations de la morphologie hépatique ont aussi été décelées. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec des doses plus élevées, et la nécrose hépatocellulaire s'est accrue avec l'administration de la dose la plus élevée pendant les études sur le rat et la souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez 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 constitution de tumeurs hépatiques chez les rongeurs après des traitements prolongés au pantoprazole est associé à l'induction enzymatique menant à l'hépatomégalie et l'hypertrophie centrolobulaire et est caractérisé par l'induction tumorale de faible fréquence uniquement à des doses élevées. Étant donné que le pantoprazole agit de façon semblable au phénobarbital, en provoquant de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire et de l'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 concentrations élevées de pantoprazole n'indique pas de risque de pouvoir cancérogène chez l'humain.

Chez les rats ayant reçu 200 mg/kg/jour de pantoprazole, on a observé une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde. La fréquence de ces tumeurs correspondait à la fréquence historique observée chez des témoins de ce groupe. On n'a pas observé de néoplasme thyroïdien durant l'étude de 12 mois. La dose sans effet pour les rats et les rates est de 50 mg/kg, ce qui équivaut à 100 fois la dose la plus couramment employée chez l'humain (c.-à-d., 40 mg). L'effet du pantoprazole sur la thyroïde est consécutif aux effets sur l'induction enzymatique du foie qui entraînent la stimulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie. Conséquemment, la production de thyrotropine (TSH) augmente et produit un effet trophique sur la glande 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 l'humain, après l'administration de doses thérapeutiques de pantoprazole.

Les tumeurs provoquées par le pantoprazole chez le rat et la souris étaient le résultat de mécanismes non génotoxiques non pertinents chez l'humain. Les tumeurs furent provoquées chez les rongeurs à des doses qui les ont soumis à des expositions plus élevées que lors d'une utilisation thérapeutique chez l'humain. 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 celle observée chez les personnes qui reçoivent des doses orales de 40 mg. Chez des souris ayant reçu la dose de 150 mg/kg, l'exposition au pantoprazole était 2,5 fois plus élevée que celle observée chez l'humain.

### **Mutagénicité**

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

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

### **Reproduction et tératologie**

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

Chez les rats mâles, le traitement par pantoprazole à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg *per* voie pendant 127 jours n'a pas affecté la fécondité. Chez la rate gravide, le traitement a provoqué des effets fœtotoxiques 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). La toxicité d'une dose élevée de pantoprazole pour la mère ou le passage transplacentaire du pantoprazole, ou les deux, pourraient expliquer ces résultats.

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Gugler R, Hartmann M, Rudi J, Bliesath H, Brod I, Klotz U, Huber R, Steinijans VW, Bliesath H, Wurst W, Klotz U. *Lack of interaction of pantoprazole and diazepam in man.* Br. J. Pharmacol. 1996; 42(2):249-252.
2. Hanauer G, Graf U, Meissner T. *In vivo cytochrome P-450 interactions of the newly developed H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) compared to other antiulcer drugs.* Meth. Find. Exp. C. in Pharmacol. 1991; 13(1):63-67.
3. Hannan A, Well, J. *Effects of oral Pantoprazole on 24 hour intragastric acidity and plasma gastrin profiles.* Aliment. Pharmacol. Ther. 1992; 6:373-380.
4. Hartmann M, Theiß U, Bliesath H, Kuhn I, Lühmann R, Huber R, Wurst W, Postius S, Lücker P. *24 h intragastric pH following oral intake of Pantoprazole and omeprazole.* Hellenic J. Gastroenterol. 1992; 5(suppl.):112 (A No. 451).
5. Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E. *Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole.* Aliment. Pharmacol. Ther. 1995;9:363-378
6. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. *Pharmacokinetics of pantoprazole in man.* Internal. J. Clin. Pharmacol. Therap. 1996; 34:185-194.
7. Kohl B, et al. *(H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase inhibiting - 2-[(2-pyridylmethyl)suftinyl] benzimidazoles. A novel series of dimethoxypyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of Pantoprazole as a clinical candidate.* J. Medicinal Chem. 1992; 35:1049-1057.
8. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, Soffer EF, Forsmark C, Modlin IM, Walsh FH, Beg M, Bochenek W, Metz DC. *Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome.* Gastroenterology 2000; 118:696-704.
9. Müller P, Simon B, Khalil H, Lühmann R, Leucht U, Schneider A. *Dose-range finding study with the proton pump inhibitor Pantoprazole in acute duodenal ulcer patients.* Z. Gastroenterol. 1992; 30:771-775.
10. Pue MA, Laroche J, Meineke I, de Mey C. *Pharmacokinetics of Pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1993; 44:575-578.
11. Report 305E/92. *Pantoprazole and B8401-026. Effects on selected hepatic drug-metabolizing enzyme activities following oral administration to female rats for 4 weeks.* Données internes, Takeda.

12. Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Lühmann R, and Classen M. *Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis.* J. Clin. Gastroenterol. 1995; 20(3):192-195.
13. Report 75/92K1. *Clinical efficacy and tolerability of Pantoprazole versus ranitidine in patients with florid duodenal ulcer - a binational multicenter randomized double-blind study.* Données internes, Takeda.
14. Report 279E/99. *Safety and efficacy of intravenous pantoprazole as an alternative to oral proton pump inhibitors in reducing gastric acid secretion in patient with Zollinger-Ellison syndrome.* Données internes, Takeda.
15. Sachs G. *Gastric H, K-ATPase as therapeutic target.* Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1988; 28:269-284.
16. Schulz H-U, Hartmann M, Steinijans VW, Huber R, Luhrmann B, Bliesath H, Wurst W. *Lack of influence of Pantoprazole on the disposition kinetics of theophylline in man.* Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1991; 9:369-375.
17. Simon B, Müller P, Bliesath H, Lühmann R, Hartmann M, Huber R, Wurst W. *Single intravenous administration of the H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor BY1023/SK&F96022 - inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man.* Aliment. Pharmacol. Therap. 1990a; 4:239-245.
18. Simon B, Müller P, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Huber R, Bohnenkamp W, Wurst W. *Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics following single and repeated intravenous administration of the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers.* Z. Gastroenterol. 1990 b; 9:443-447.
19. Simon B, Müller P, Marinis E, Lühmann R, Huber R, Hartmann M, Wurst W. *Effect of repeated oral administration of BY1023/SK&F96022 - a new substituted benzimidazole derivative - on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man.* Aliment. Pharmacol. Therap. 1990c; 4:373-379.
20. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. *Lack of pantoprazole drug interactions in man : an updated review.* Internal. J. Clin. Pharmacol. Therap. 1996; 34:S31-S50.
21. Wurzer H, Schutze K, Bethke T, Fischer R, Lühmann R, Riesenhuber C. *Efficacy and safety of pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease using an intravenous-oral regimen.* Hepato-Gastroenterology 1999; 46: 1809-1811.
22. Takeda Canada Inc. Monographie de PANTO<sup>MD</sup> IV, Numéro d'homologation : 206281, 4 août 2017

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

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

#### **Pr Pantoprazole pour injection (sous forme de pantoprazole sodique)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le Pantoprazole pour injection et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé, de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur le Pantoprazole pour injection sont disponibles.

#### **Pourquoi le Pantoprazole pour injection est-il utilisé?**

Le Pantoprazole pour injection est utilisé pour traiter les troubles d'estomac liés à l'acide gastrique, tels que :

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

Le Pantoprazole pour injection est administré :

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

#### **Comment le Pantoprazole pour injection agit-il?**

Le Pantoprazole pour injection est un inhibiteur de la pompe à protons. Il réduit la quantité d'acide produite par votre estomac. En réduisant l'acide gastrique, le Pantoprazole pour injection diminue les symptômes (p. ex. brûlures d'estomac).

#### **Quels sont les ingrédients du Pantoprazole pour injection?**

Ingrédients médicinaux : pantoprazole sodique.

Ingrédients non médicinaux : édétate tétrasodique, mannitol et trométhamine.

#### **Le pantoprazole est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

- Poudre lyophilisée pour injection : 40 mg de pantoprazole par fiole (sous forme de pantoprazole sodique).

Votre professionnel de la santé peut ensuite vous prescrire des comprimés de pantoprazole sodique. Il peut le faire dès que vous pouvez à nouveau prendre des médicaments par voie orale.

#### **N'utilisez pas le Pantoprazole pour injection si :**

- vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients. (Voir **Quels sont les ingrédients du Pantoprazole pour injection**).
- vous prenez de la rilpivirine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre le Pantoprazole pour injection, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- prenez d'autres médicaments (voir **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec le Pantoprazole pour injection**).
- êtes enceinte ou envisager de le devenir.
- allaitez ou avec l'intention d'allaiter. Le pantoprazole a été détecté dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre médecin.
- tout problème passé concernant votre taux sanguin de zinc.
- présentez les effets suivants :
  - une diarrhée grave ou persistante

- des vomissements récurrents;
- des vomissements sanglants;
- des selles noirâtres;
- de la fatigue (anémie);
- de la difficulté à avaler.
- avez un faible taux de magnésium dans l'organisme, ce qui peut provoquer les symptômes suivants :
  - des palpitations (battements rapides du cœur);
  - des étourdissements, des convulsions;
  - des crampes, des secousses ou des spasmes musculaires.
- si vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

**Autres mises en garde à connaître :**

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

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

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

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

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec le Pantoprazole pour injection :**

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

**Comment prendre le Pantoprazole pour injection :**

Le Pantoprazole pour injection sera administré par votre médecin ou par un membre du personnel infirmier.

**Dose habituelle :**

Votre médecin décidera de la dose de Pantoprazole pour injection selon l'affection dont vous êtes atteint.

Les doses recommandées sont les suivantes :

<b>Affection</b>	<b>Dose pour adultes</b>	<b>Fréquence</b>
Œsophagite par reflux.	40 mg	1 fois par jour
Troubles d'hypersécrétion. Ceci inclut le syndrome de Zollinger-Ellison.	80 mg	Toutes les 12 heures

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au Pantoprazole pour injection?**

Comme tous les médicaments, le Pantoprazole pour injection peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires associés au Pantoprazole pour injection ont été généralement bénins et n'ont pas duré longtemps. La liste d'effets secondaires ci-dessous ne comprend pas tous ceux susceptibles de survenir pendant la prise de Pantoprazole pour injection.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- maux de tête;
- diarrhée;
- nausées, vomissements;
- sensations inconfortables au niveau de l'estomac.

Moins souvent, les effets suivants peuvent survenir :

- enflure ou ecchymose (bleus) au point d'injection;
- démangeaisons;
- éruptions cutanées.

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>			
Symptôme / effet	Discutez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>RARE.</b> Troubles de la vue. La plupart des cas signalés ne sont pas sévères.			√
<b>CAS ISOLÉS.</b> Atteinte hépatique. Les symptômes incluent une coloration jaunâtre de la peau et des yeux.			√
Réactions cutanées graves. Les symptômes incluent une éruption cutanée étendue, des démangeaisons ou de l'urticaire. La desquamation de la peau et des ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux constituent d'autres symptômes.			√
Atrophie musculaire.			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i> . Les symptômes incluent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale.			√

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage :**

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ce médicament craignant la lumière, il ne faut donc ni sortir les fioles de leur boîte en carton, ni les garder à l'extérieur de la boîte sauf au moment même d'en administrer le contenu.

### **Pour en savoir davantage au sujet du Pantoprazole pour injection :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant [www.fresenius-kabi.ca](http://www.fresenius-kabi.ca), ou téléphonez au 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par : **Fresenius Kabi Canada Ltée**  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 22 novembre 2017