

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TECTA<sup>MC</sup>

Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole magnésien

pantoprazole à 40 mg par comprimé

Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase



Nycomed Canada Inc.  
435 North Service Road West, 1<sup>st</sup> Floor  
Oakville, ON L6M 4X8

Date de révision :  
1 décembre 2008

## 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 UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE .....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	25
MICROBIOLOGIE.....	30
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	39
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>42</b>

# TECTA<sup>MC</sup>

pantoprazole magnésien

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
orale	Comprimé à enrobage entéro-soluble de pantoprazole à 40 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT.</i>

À noter : Comme pour tous les inhibiteurs de la pompe à protons, lorsqu'on prescrit TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) 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.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, tels :

- 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)
- l'ulcère duodéal associé à l'infection à *Helicobacter pylori*
- Le pantoprazole, en association avec la clarithromycine et soit l'amoxicilline ou le métronidazole, est indiqué pour le traitement de patients souffrant d'un ulcère duodéal évolutif associé à une infection à *H. pylori*. Les essais cliniques ont montré que l'association du pantoprazole et des antibiotiques appropriés réussit à éradiquer l'infection à *H. pylori*.

#### Pédiatrie :

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

**Gériatrie (> 65 ans) :**

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

**CONTRE-INDICATIONS**

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

Le pantoprazole, comme tous les IPP, ne doit pas être administré en même temps que l'atazanavir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Généralités**

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex. perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou melaena) et lorsqu'on soupçonne un ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant d'instaurer le traitement à TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) car le traitement par le pantoprazole magnésien peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

D'autres examens doivent être effectués si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

**Carcinogénèse et mutagénèse**

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 plus de détails, voir TOXICOLOGIE.)

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

## **Hépatique/biliaire/pancréatique et rénal**

La prise de pantoprazole à 40 mg par jour n'est pas recommandée chez les patients atteints d'hépatopathies graves. Pour obtenir de plus amples renseignements, voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques.

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 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 ou rénale grave car on ne dispose actuellement d'aucunes données sur l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole comme traitement d'association chez ces patients.

## **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. Il ne faut pas administrer TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Voir aussi REPRODUCTION et TÉRATOLOGIE.

### **Femmes qui allaitent :**

On dispose de données limitées concernant l'administration du pantoprazole chez les femmes qui allaitent. Dans le cadre d'une étude portant sur une mère qui allaitait après avoir pris une dose orale unique de 40 mg, on a constaté que le pantoprazole était excrété dans le lait maternel humain. On ignore la portée clinique de cette observation. Il ne faut pas prescrire le pantoprazole aux femmes qui allaitent à moins que l'utilisation d'un tel traitement ne l'emporte sur les risques encourus par le nourrisson. Voir aussi REPRODUCTION et TÉRATOLOGIE.

### **Pédiatrie :**

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

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Une étude à court terme (prise de 40 mg de pantoprazole magnésien en comprimé, une fois par jour, pendant 7 jours) menée auprès de patients atteints de RGO et un essai clinique d'une durée de 4 à 8 semaines mené auprès de 636 patients également atteints de cette affection ont démontré que le profil d'effets indésirables de TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) en comprimé de 40 mg était semblable à celui du pantoprazole sodique dosé à la même concentration.

On ne prévoit aucune différence entre le pantoprazole magnésien et le pantoprazole sodique pour ce qui est des effets indésirables.

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

Pantoprazole est bien toléré. La majorité des réactions indésirables étaient légères et transitoires, et elles ne présentaient pas de rapport systématique avec le traitement. Des réactions indésirables ont été rapportées au cours d'essais cliniques contrôlés chez plus de 13 000 patients traités avec le pantoprazole sodique administré seul pour le traitement d'affections exigeant une acido-suppression.

Les manifestations indésirables suivantes (le plus souvent signalées) ont été rapportées chez des personnes traitées avec 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 %).

**Les réactions indésirables énumérées ci-dessous, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au traitement, ont été signalées par les sujets traités avec le pantoprazole sodique (à raison de 20 mg ou 40 mg une fois par jour) dans le cadre d'études cliniques de longue durée (au moins 6 mois).**

Étant donné qu'un nombre limité de patients présentaient une infection à *H. pylori*, on ne peut tirer de conclusions définitives quant aux conséquences à long terme de l'infection à *H. pylori* et d'un traitement acido-suppressif sur l'inflammation gastrique dans ce sous-groupe de patients.

**Fréquence des réactions indésirables au médicament  $\geq 1$  %, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées à l'administration du pantoprazole sodique à 40 mg**

<b>Terme privilégié</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage de patients</b>
Céphalées	24	2,137
Diarrhée	18	1,603
Nausées	13	1,158

**Réactions indésirables au médicament observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 40 mg de pantoprazole sodique**

Système cardiovasculaire : tension artérielle élevée, hypertension, ECG anormal.

Troubles de l'appareil digestif : flatulence, 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 des tests de la fonction hépatique, élévation des transaminases.

Paramètres de laboratoire : hypertriglycémie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit, gain pondéral.

Troubles du système nerveux : dysgueusie, étourdissements, migraine, vertiges.

Système respiratoire : toux.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, éruptions cutanées.

Sens particuliers: sécheresse de la bouche, vision brouillée.

Autre : néoplasme.

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

**Réactions indésirables au médicament observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole sodique**

Troubles gastro-intestinaux: diarrhée, flatulence, nausées, constipation, douleurs abdominales.

Troubles du système nerveux: céphalées, étourdissements.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit.

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

**Manifestations indésirables observées à une fréquence > 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole sodique**

Affection pseudo-grippale, céphalées, diarrhée.

**Manifestations indésirables observées à une fréquence de 0,1 à 1 % chez les patients ayant reçu 20 mg ou 40 mg de pantoprazole sodique**

Bronchite, nausées, dorsalgie, douleurs dans la région supérieure de l'abdomen, infection des voies respiratoires supérieures, blessure non accidentelle, sinusite, douleurs abdominales, étourdissements, arthralgie, vomissements, pharyngite, douleur thoracique, gastro-entérite, dyspepsie, infection des voies urinaires, éructation, pyrexie, toux, dépression, hypertension, douleur des membres, constipation, fatigue, chirurgie, douleur au cou, rhinopharyngite, élévation de l'alanine-aminotransférase, hémorroïdes, douleur, flatulence, infection virale, hypertriglycémie, odontalgie, hypersensibilité, éruptions cutanées, douleurs abdominales basses, pneumonie, distension abdominale, dyspnée, crampes musculaires, rhinite, œdème périphérique, amygdalite, angine de poitrine, cholélithiase, congestion sinusale, grippe, vertiges, insomnie, infection, ostéoarthrite, hypercholestérolémie, prurit, eczéma, trouble du sommeil, migraine, élévation de l'aspartate-aminotransférase, hyperglycémie, malaise musculo-squelettique, élévation des triglycérides dans le sang, infarctus du myocarde, tendinite, gain pondéral, hémorragie rectale, cystite, congestion nasale, arthrite, contusion, malaise abdominal, entérite.

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

Septicémie.

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

En association avec la clarithromycine et le métronidazole (n = 725) :

Organisme dans son ensemble : céphalées (1,8 %), fatigue (1,1 %).

Système nerveux central et périphérique : étourdissements (1,4 %).

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 %).

Système hépatobiliaire : élévation des enzymes hépatiques (1,2 %).

Sens particuliers : arrière-goût amer (4,0 %), arrière-goût métallique (2,1 %).

En association avec l'amoxicilline et la clarithromycine (n = 492) :

Organisme dans son ensemble : céphalées (1,8 %), douleur (1,0 %).

Peau et annexes cutanées : exanthème (1,2 %).

Appareil digestif : diarrhée (10,0 %), arrière-goût amer (3,0 %), douleurs dans la région supérieure de l'abdomen (1,4 %), nausées (1,2 %).

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

### **Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques**

Reportez-vous aux alinéas Troubles hépatobiliaires et Paramètres de laboratoire de la section des EFFETS INDÉSIRABLES, la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, et la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.

### **Manifestations indésirables observées après 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 n'a pu être écartée:

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions allergiques telles qu'éruptions cutanées. Cas très rares d'œdème de Quincke, réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe, la nécro-épidermolyse bulleuse aiguë et la photosensibilité. Cas isolés d'alopécie, d'acné, d'éruptions maculopapuleuses, d'urticaire, de dermatite exfoliatrice.

Troubles du système nerveux : hypokinésie, troubles de la vision (vision brouillée). Rares cas de somnolence, d'insomnie; cas isolés de vertige, de tremblements, d'acouphène, de paresthésie, de nervosité et de photophobie.

Troubles de la vision : neuropathie optique ischémique antérieure.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs dans la région supérieure de l'abdomen occasionnelles, flatulence; rares cas d'augmentation de l'appétit, de sécheresse de la bouche, de nausées/vomissements, de constipation, de symptômes de dyspepsie, d'éructation acide, de pancréatite, de salivation accrue.

Appareil urogénital : cas isolés d'hématurie et d'impuissance. Néphrite interstitielle.

Paramètres de laboratoire : dans de rares cas, élévation des enzymes hépatiques (transaminases,  $\gamma$ -GT), élévation des triglycérides.

Hématologie et système lymphatique : pancytopénie et cas isolés d'éosinophilie. Très rares cas de leucopénie et de thrombocytopénie.

Troubles généraux : trouble de la parole, très rares cas d'œdème périphérique, élévation de la température corporelle.

Troubles hépatobiliaires : très rares cas d'atteinte hépatocellulaire grave se soldant par un ictère, avec ou sans insuffisance hépatique.

Affections du système immunitaire : réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique.

Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os : élévation de la créatine phosphokinase, dans de rares cas, myalgie et arthralgie. Très rares cas de rhabdomyolyse.

Troubles psychiatriques : Confusion, rares cas de dépression, hallucinations, désorientation, confusion, en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants.

Autre : cas isolés de malaises.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le pantoprazole subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation médiée par le cytochrome P<sub>450</sub> suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II (non saturable et non dépendante du cytochrome P<sub>450</sub>). Des études pharmacocinétiques chez

les humains sur les interactions médicamenteuses n'ont pas révélé d'inhibition du métabolisme oxydatif du médicament. On n'a pas observé d'induction du cytochrome P<sub>450</sub> par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole sodique, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. Il faut tenir compte des modifications de l'absorption lorsque des médicaments dont l'absorption dépend du pH (p. ex., le kétoconazole) sont pris en même temps.

Il a été démontré que l'administration concomitante d'atazanavir à 300 mg / de ritonavir à 100 mg et d'oméprazole (40 mg 1 f..p.j.) ou d'atazanavir à 400 mg et de lansoprazole (60 mg en une seule dose) à des volontaires en santé entraînait une diminution substantielle de la biodisponibilité de l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir dépend du pH. Par conséquent, tous les IPP, y compris le pantoprazole, ne doivent pas être administrés en même temps que l'atazanavir. Voir CONTRE-INDICATIONS.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

La quantité de magnésium contenue dans un comprimé de 40 mg est négligeable, soit beaucoup plus faible que celle que l'on retrouve dans les aliments ou les compléments alimentaires. On ne prévoit aucune différence entre le pantoprazole magnésien et le pantoprazole sodique pour ce qui est des interactions médicamenteuses.

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 et la cyclosporine. L'utilisation concomitante d'antiacides n'affecte pas la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

Les études cliniques ont mis en évidence l'absence d'interactions pharmacocinétiques entre le pantoprazole et les associations suivantes d'antibiotiques : métronidazole plus clarithromycine; métronidazole plus amoxicilline et amoxicilline plus clarithromycine.

Dans une étude préclinique, le pantoprazole 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 *Helicobacter pylori*. (Voir MICROBIOLOGIE.)

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 rapport normalisé international (INR) ont été signalés durant le traitement concomitant depuis la mise sur le marché du produit. Par conséquent, chez les patients traités par anticoagulants de type coumarine, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine/rapport normalisé international après le début du traitement, à la fin du traitement ou durant l'utilisation intermittente du pantoprazole.

### **Interactions médicament-aliment**

La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur la pharmacocinétique (ASC et C<sub>max</sub>) du pantoprazole sodique. Voir PHARMACOLOGIE HUMAINE.

### **Effets du médicament sur les essais 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 inhibiteurs de la pompe à protons, y compris le pantoprazole. Dans une certaine mesure, on a observé une activité hétérospécifique des inhibiteurs de la pompe à protons lors du dépistage du THC effectué à l'aide du OnTrak TesTcard<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.

### **Autre**

De façon générale, le traitement quotidien conjointement à la prise d'un bloquant quelconque de l'acide sur une longue période (p. ex., pendant plus de trois ans) peut donner lieu à une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou à une achlorhydrie. La littérature faisant état de rares cas de carence en cyanocobalamine en rapport avec des traitements inhibiteurs de l'acide, il faut envisager une telle éventualité en présence de symptômes cliniques apparentés.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

#### **ULCÈRE DUODÉNAL**

La dose recommandée de TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) chez les adultes pour traiter l'ulcère duodéal par voie orale est de 40 mg 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 de TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) chez les adultes pour traiter l'ulcère gastrique par voie orale est de 40 mg 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 DUODÉNAL ASSOCIÉ À *HELICOBACTER PYLORI***

Triple thérapie avec le pantoprazole, la clarithromycine et le métronidazole : La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg de TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 500 mg de métronidazole, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

Triple thérapie par pantoprazole, clarithromycine et amoxicilline : La dose recommandée pour l'éradication de *H. pylori* est de 40 mg de TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) conjointement avec 500 mg de clarithromycine et 1 000 mg d'amoxicilline, 2 fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

### **REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO) SYMPTOMATIQUE**

La dose recommandée chez les adultes pour le traitement par voie orale des symptômes du RGO, y compris brûlures d'estomac et régurgitation, est de 40 mg de TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) 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 TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien), 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 supplémentaire de 4 semaines.

Les patients dont le reflux gastro-œsophagien a été guéri et qui nécessitent une dose d'entretien d'IPP plus élevée que la dose habituelle pour éviter une récurrence de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien peuvent envisager de prendre TECTA<sup>MC</sup> à 40 mg une fois par jour, le matin.

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) est présenté sous forme de comprimé à enrobage entérosoluble. Il ne faut pas mastiquer ni écraser le comprimé, mais l'avaler entier avec un liquide, le matin, soit avant, durant ou après le petit déjeuner.

### **Reconstitution :**

Sans objet.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On a signalé quelques cas de surdosage en rapport avec le pantoprazole sodique. Aucun profil de symptômes constants n'a été observé à la suite de l'ingestion de doses élevées de pantoprazole sodique. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 272 mg de pantoprazole sodique 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.

Le traitement du surdosage vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien. Le pantoprazole n'est pas éliminé de l'organisme par l'hémodialyse.

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

### **Mécanisme d'action**

TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons) qui est responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac.

Le pantoprazole est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans l'environnement acide des cellules pariétales après l'absorption. Le pantoprazole est ensuite converti en sa forme active, un sulfénamide cyclique, qui se fixe à l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, inhibant ainsi la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Le pantoprazole agit dans un milieu acide (pH < 3) et se trouve généralement inactif à un pH plus élevé. Il exerce ses effets pharmacologiques et thérapeutiques au niveau des cellules pariétales sécrétrices d'acide.

Il a été démontré que la prise quotidienne d'un comprimé de 40 mg de pantoprazole magnésien contribue à maîtriser l'acidité gastrique de façon efficace et durable. D'après un essai pharmacodynamique mené chez des patients atteints de RGO, TECTA en comprimé de 40 mg entraîne des résultats semblables à ceux du pantoprazole sodique en comprimé de 40 mg pour ce qui est de l'inhibition de l'acidosecrétion et de l'effet sur le pH intragastrique (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE).

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 %.

Les valeurs de la gastrine à jeun ont augmenté durant le traitement au 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).

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

90 à 100 % des patients souffrent d'ulcère duodéal et 80 % des patients souffrent d'ulcère gastrique sont porteurs de *H. pylori*. L'expérience préclinique a révélé un effet synergique entre le pantoprazole sodique et certains antibiotiques dans l'éradication d'*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 sodique en association avec de l'amoxicilline, de la clarithromycine et/ou du métronidazole. Lorsqu'on a administré une dose unique de pantoprazole sodique à des volontaires en santé conjointement avec une antibiothérapie associative de métronidazole et amoxicilline, de clarithromycine et métronidazole ou de clarithromycine et amoxicilline, on a observé une absence d'interactions entre l'un ou l'autre des médicaments employés.

### **Pharmacodynamique**

Le pantoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons. Il peut inhiber l' $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, l'enzyme responsable de la sécrétion acide gastrique dans les cellules pariétales de l'estomac, dans une mesure liée à la dose. Le médicament est un benzimidazole de substitution qui s'accumule dans les canalicules d'acide des cellules pariétales après l'absorption. C'est là que le pantoprazole est converti en sa forme active de sulfénamide cyclique qui se lie sélectivement à la région de translocation de protons de l'enzyme  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase. La sélectivité du pantoprazole est attribuée au fait qu'il n'exerce son effet maximal que dans un milieu très acide ( $pH < 3$ ). Le pantoprazole demeure généralement inactif lorsque les valeurs du pH sont plus élevées. Puisque le pantoprazole a une action distale aux niveaux des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine).

### **Pharmacocinétique**

Le pantoprazole magnésien et le pantoprazole sodique ne sont pas bioéquivalents pour ce qui est de l'aire sous la courbe (ASC) et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) plasmatiques. Dans le cadre d'études pharmacocinétiques menées sur une base volontaire chez des hommes adultes et en bonne santé, on a comparé les deux sels. Ces études ont démontré que l'ASC du pantoprazole magnésien était presque de 100 % comparativement à celle du pantoprazole sodique, et ce, tant en état post-prandial qu'à jeun. La  $C_{max}$  du pantoprazole magnésien est moindre (approximativement 65 à 73 % des valeurs du pantoprazole sodique).

**Absorption :** Le pantoprazole magnésien est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entéro-soluble à 40 mg. Après l'administration de cette dose, on atteint des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 1,3  $\mu\text{g/mL}$  et 1,4  $\mu\text{g/mL}$  après environ 2,5 et 6 heures, respectivement en état post-prandial et à jeun. L'ASC est approximativement de 4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ .

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

**Métabolisme :** Le pantoprazole est presque entièrement métabolisé dans le foie. Des études avec le pantoprazole sodique chez les humains n'ont pas révélé d'inhibition ni d'activation du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP<sub>450</sub>) dans le foie.

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

Le pantoprazole sodique affiche une pharmacocinétique linéaire, c'est-à-dire que 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.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### **Pédiatrie :**

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

#### **Gériatrie :**

Suivant l'administration par voie orale d'une dose de 40 mg de pantoprazole sodique 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<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> (26 %) chez les volontaires âgés, comparativement aux volontaires plus jeunes. Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose en fonction de l'âge. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé.

#### **Insuffisance hépatique :**

Après l'administration d'une dose de 40 mg de pantoprazole sodique, chez les patients atteints de cirrhose du foie, comparativement aux sujets en santé, la demi-vie a augmenté à 7 à 9 h, l'ASC s'est accrue d'un facteur de 5 à 7 et la C<sub>max</sub>, 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<sub>max</sub>, d'un facteur de 1,3 chez les patients atteints de cirrhose grave du foie comparativement aux sujets en santé. Étant donnée la pharmacocinétique linéaire du pantoprazole sodique, 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.

**Insuffisance rénale :**

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

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

**INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

TECTA<sup>MC</sup> (pantoprazole magnésien) est offert sous forme de comprimés à enrobage entéro-soluble conçus pour l'administration par voie orale. Les comprimés sont jaunes, ronds et biconvexes, portant l'inscription 40 sur un côté et contiennent 40 mg de pantoprazole. Les comprimés sont offerts en emballage-coque de 30 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : carbonate de sodium anhydre, mannitol, crospovidone, povidone, stéarate de calcium, hypromellose, dioxyde de titane, oxyde ferrique, propylèneglycol, copolymère d'acides éthylacrylate et méthacrylique, citrate triéthylique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

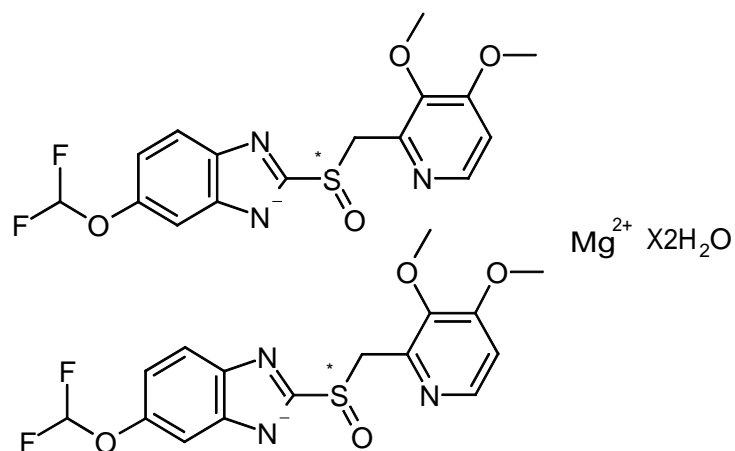
#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** pantoprazole magnésien

**Nom chimique :** magnésium bis[5-(difluorométhoxy)-2-[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)-méthyl]-sulfinyl]-1-H-benzimidazolide] dihydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{32}H_{28}F_4MgN_6O_8S_2 \times 2H_2O$   $M_r$ : 825,08

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

**Aspect physique :** Poudre blanche à beige.

**Solubilité dans des solvants courants (p. ex., eau, alcools, chloroforme, acétone, acides dilués, etc.) :**

Solvant	Concentration
Eau (pH 8,24 – 8,74) (37 °C)	$C_s = (3,39 \pm 0,50) \times 10^{-4}$ Mol/l
Tampon (pH 6,83-6,92) (37 °C)	$C_s = (5,99 \pm 0,18) \times 10^{-4}$ Mol/l

Tampon pH 7.4 (37°C)	$C_s=(6,70\pm 0,44) \times 10^{-4}$ Mol/l
Tampon pH 11 (37°C)	$C_s=(9,98\pm 0,46) \times 10^{-4}$ Mol/l
Méthanol (22-24 °C)	$C_s=(3,58\pm 0,04) \times 10^{-2}$ Mol/l
Éthanol (22-24 °C)	$C_s=(3,63\pm 0,14) \times 10^{-3}$ Mol/l
Acétone (22-24 °C)	$C_s=(7,79\pm 0,21) \times 10^{-5}$ Mol/l
Acétonitrile (22-24 °C)	$C_s=(3,46\pm 0,27) \times 10^{-5}$ Mol/l
N-Héxane (22-24 °C)	$C_s < 1,54 \times 10^{-7}$ Mol/l

**Valeurs attribuées au pH et au pKa :**

Les valeurs suivantes, attribuées au pKa, ont été déterminées à 25 °C :

$$Pka_1 = 8,11 \pm 0,02 \text{ (n = 7)}$$

$$Pka_2 = 3,77 \pm 0,02 \text{ (n = 7)}$$

**Autre :** coefficient de partage octanol-eau :

$$\text{LogD}_{7,4} = \log [c_{(\text{octanol})} / c_{(\text{H}_2\text{O})}] = 2,02 \pm 0,01 \text{ (n = 3)}$$

**ESSAIS CLINIQUES**

Une étude clinique en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer le pantoprazole magnésien dosé à 40 mg au pantoprazole sodique dosé à 40 mg a été menée chez 636 patients atteints de RGO de stade 1 à 3 (selon la classification de Savary-Miller, modifiée par Siewert). La variable primaire de l'étude était une guérison confirmée de l'œsophagite par reflux après un traitement de 8 semaines par du pantoprazole magnésien ou du pantoprazole sodique. Le pantoprazole magnésien à prise unquotidienne de 40 mg s'est révélé semblable au pantoprazole sodique à prise unquotidienne de 40 mg pour ce qui est de la guérison confirmée par endoscopie après 8 semaines de traitement (taux de guérison de 87,3 % et de 85 % dans la population analysée selon l'intention de traiter [ITT]). Après 4 semaines de traitement, le taux de guérison dans la population analysée selon l'ITT était de 72,7 % dans le groupe traité par le pantoprazole magnésien, et de 66,2 % dans le groupe traité par le pantoprazole sodique. Cette différence est statistiquement significative.

**Tableau 1 : Taux de guérison après 4 semaines (%)**

Population	Pantoprazole-Mg	Pantoprazole-Na	Différence	Différence selon un IC de 95 %
<u>Population – ITT<sup>1</sup></u> (n) <b>Taux de guérison (%)</b> (IC de 95 %)	n = 322 patients <b>72,7</b> (67,5; 77,5)	n = 314 patients <b>66,2</b> (60,7; 71,5)	<b>6,4</b>	<b>(0,43; 12,43)</b>
<u>Population – PP<sup>2</sup></u> (n) <b>Taux de guérison (%)</b> (IC de 95 %)	n = 271 patients <b>77,9</b> (72,4; 82,7)	n = 261 patients <b>71,6</b> (65,8; 77,0)	<b>6,2</b>	<b>(0,03; 12,40)</b>

<sup>1</sup>ITT = Intention de traiter

<sup>2</sup>PP = Par protocole

La non-infériorité est établie lorsque l'intervalle de confiance entre les deux taux de guérison est complètement au-dessus de la marge de non-infériorité de -10 %.

**Tableau 2 : Taux de guérison après 8 semaines (%)**

Population	Pantoprazole-Mg	Pantoprazole-Na	Différence	Différence selon un IC de 95 %
<u>Population – ITT<sup>1</sup></u> (n) <b>Taux de guérison (%)</b> (IC de 95 %)	n = 322 patients <b>87,3</b> (83,1; 90,7)	n = 314 patients <b>85,0</b> (80,6; 88,8)	<b>2,2</b>	<b>(-2,3; 6,7)</b>
<u>Population – PP<sup>2</sup></u> (n) <b>Taux de guérison (%)</b> (IC de 95 %)	n = 271 patients <b>91,9</b> (88,0; 94,8)	n = 261 patients <b>91,2</b> (87,1; 94,3)	<b>0,7</b>	<b>(-3,3; 4,7)</b>

<sup>1</sup>ITT = Intention de traiter

<sup>2</sup>PP = Par protocole

La non-infériorité est établie lorsque l'intervalle de confiance entre les deux taux de guérison est complètement au-dessus de la marge de non-infériorité de -10 %.

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

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

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

### Ulcère duodéal associé à *Helicobacter pylori*

**Tableau 3. Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs porteurs d'un ulcère duodéal évolutif**

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

---

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

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

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

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

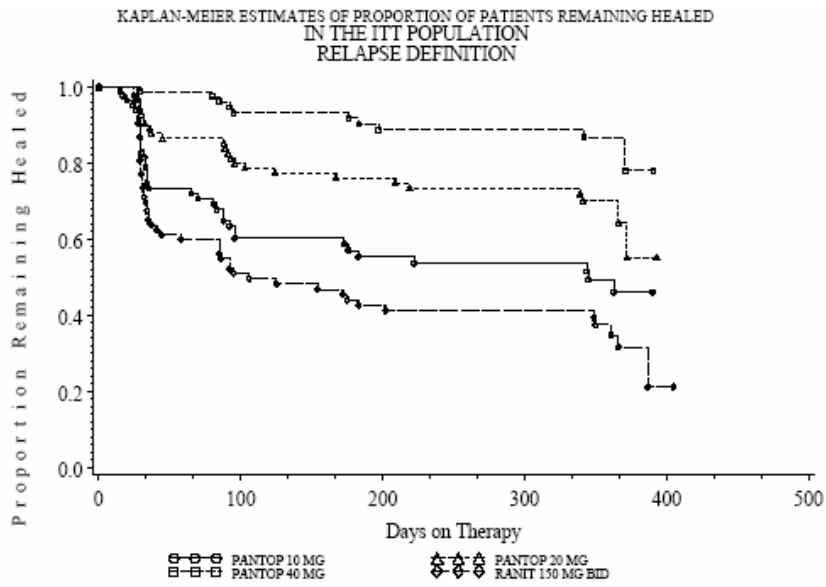
Étude 4 : Les patients porteurs d'un ulcère duodéal évolutif ont subi le test à l'uréase rapide, des prélèvements pour culture et des tests histologiques avant le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, et des prélèvements pour culture et des tests histologiques après le traitement, n = 57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

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

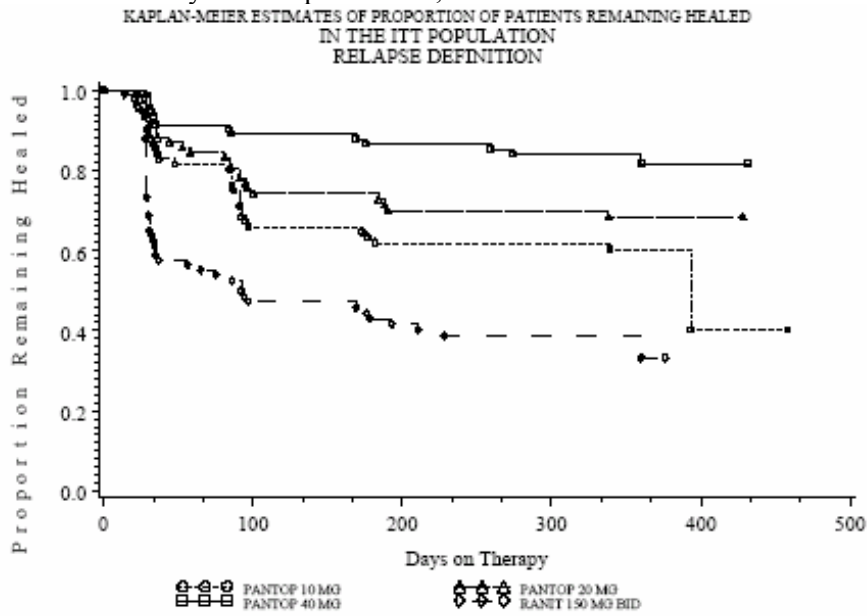
Le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études randomisées, à double insu, avec groupe parallèle et contrôle actif menées aux États-Unis. Les patients admissibles aux deux études avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II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

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

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



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



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

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

	Pantoprazole à 20 mg n/N (%)	Pantoprazole à 40 mg n/N (%)	Ranitidine à 150 mg n/N (%)
<b>Étude 3001A1-302-US</b>			
Mois 1	11/86 (12,8)*	1/78 (1,3)*	32/84 (38,1)
Mois 3	17/77 (22,1)*	5/76 (6,6)*	41/81 (50,6)
Mois 6	21/77 (27,3)*	8/70 (11,4)*	47/77 (61,0)
Mois 12	25/75 (33,3)*	10/64 (15,6)* <sup>a</sup>	52/76 (68,4)
<b>Étude 3001A1-303-US</b>			
Mois 1	11/87 (12,6)*	8/93 (8,6)*	37/92 (40,2)
Mois 3	21/80 (26,3)*	10/88 (11,4)*	45/83 (54,2)
Mois 6	24/75 (32,0)*	12/85 (14,1)*	51/79 (64,6)
Mois 12	25/73 (34,2)*	15/78 (19,2)*	52/78 (66,7)
<b>Données 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 patients de race blanche, < 1 % de patients d'autres origines; US-303 : 6,4 % de noirs, 6,4 % d'hispaniques, < 1 % d'asiatiques, 86 % de patients de race blanche, < 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*.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Pharmacodynamique :

*In vivo*, le pantoprazole sodique 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 (DE<sub>50</sub>) 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 sodique 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 sodique a démontré une activité antiulcéreuse.

Parallèlement à l'inhibition profonde de la sécrétion acide gastrique, le pantoprazole sodique 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 sodique 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 sodique 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 sodique, 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 sodique 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 sodique; seules des doses supérieures à 300 mg/kg ont prolongé les effets du diazépam.

#### Pharmacocinétique :

Les caractéristiques pharmacocinétiques du pantoprazole sodique en comprimé de 40 mg et du pantoprazole magnésien en comprimé de 40 mg ont été comparées dans le cadre d'une étude menée chez des chiens. Des beagles mâles ont reçu une dose unique par voie orale de l'un ou l'autre des médicaments, sous forme de comprimé non enrobé. La prise était précédée et suivie de

prélèvements de sang. Une solution de bicarbonate de sodium a été administrée en concomitance pour éviter que le comprimé de pantoprazole ne se dégrade dans l'estomac.

Le rapport de l'ASC du pantoprazole magnésien en comprimé de 40 mg et du pantoprazole sodique en comprimé de 40 mg était de 86 % et la valeur correspondante pour la  $C_{max}$  était de 62 %. Par conséquent, à doses égales, l'exposition générale au pantoprazole était plus faible après l'administration du magnésium que du sel de sodium. La demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) du pantoprazole magnésien dosé à 40 mg est plus longue d'environ 23 % que celle du pantoprazole sodique. Pour ce qui est du  $t_{max}$ , aucune différence n'a été relevée entre les deux préparations de pantoprazole.

### **Absorption et distribution**

Le pantoprazole sodique 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 sodique, la distribution de la radioactivité dans le sang et dans la plupart des organes est d'abord uniforme. Après 16 heures, le pantoprazole radiomarqué est localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, toute la radioactivité administrée a été excrétée. Le pantoprazole radiomarqué ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'à un très faible degré. Sa liaison aux protéines chez le rat et le chien est respectivement de 95 % et 86 %.

### **Métabolisme et excrétion**

Le pantoprazole subit un 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 sodique est excrétée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites dans les fèces après élimination biliaire. On ne retrouve pratiquement aucune molécule mère dans l'excreta.

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

## PHARMACOLOGIE HUMAINE

### Pharmacodynamique :

Un essai pharmacodynamique a été mené chez des patients atteints de RGO (n = 79) pour étudier l'effet du pantoprazole magnésien et du pantoprazole sodique sur le pH intragastrique de 24 heures. L'objectif principal de l'étude consistait à comparer les deux préparations pour ce qui est du profil du pH intragastrique de 24 heures. Ce dernier a été évalué dans un état stationnaire à la suite de l'administration, pendant 7 jours consécutifs, d'un comprimé entéro-soluble dosé à 40 mg de pantoprazole magnésien ou de pantoprazole sodique à des patients adultes atteints de RGO symptomatique (stades 1 à 3 de la classification de Savary-Miller). Le critère d'efficacité primaire était le pourcentage de temps où le pH intragastrique était > 4.

Les résultats de l'essai ont démontré que TECTA (pantoprazole magnésien) en comprimé de 40 mg était associé à une acidosécrétion et à un effet sur le pH intragastrique semblables à ceux du pantoprazole sodique en comprimé de 40 mg.

**Tableau 4 : Analyse d'équivalence entre le pantoprazole magnésien et le pantoprazole sodique**

	Différence <sup>1</sup>	95% IC <sup>2</sup>	Intervalle d'acceptation <sup>3</sup>	Coefficient de variation chez un même patient (%)	Coefficient de variation entre les patients (%)
Patients <i>H. pylori</i> négatifs	-2,40	-4,99 to 0,18	(-5,12, 5,12)	18,15 %	29,74 %
Patients <i>H. pylori</i> positifs	-0,60	-7,20 to 6,01	(-10,69, 10,69)	12,29 %	19,16 %

<sup>1</sup> Calculée par la méthode des moindres carrés (données originales)

<sup>2</sup> Intervalle de confiance classique de 95 % visant à évaluer la différence (données originales)

<sup>3</sup> L'intervalle d'acceptation correspond à +/- 15 % du calcul de référence par la méthode des moindres carrés.

Le pantoprazole est un puissant inhibiteur de la sécrétion acide au niveau 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 sodique provoquait une réduction, liée à la dose, du volume d'acide gastrique sécrété.

**Tableau 5 : Pourcentage d'inhibition du débit d'acide stimulé par l'administration de pentagastrine (DASP) chez des volontaires en santé après des doses orales uniques de pantoprazole sodique contre placebo pendant les 4 à 7 heures après la dose.**

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

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

**Tableau 6 : Effets d'un traitement d'une semaine administré par voie orale chez des volontaires en santé avec placebo, pantoprazole sodique 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 - 20 h (24 h)	1,6	4,2*	2,7
8 h - 22 h (de jour)	1,8	4,4*	2,0
22 h - 8 h (de nuit)	1,3	3,1	3,7

\*  $p < 0,05$  contre ranitidine

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

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

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

n.s. = non significatif

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

### Pharmacocinétique :

Le pantoprazole magnésien atteint ses concentrations sériques maximales environ 2,5 heures après son administration par voie orale. Après la prise d'une dose de 40 mg, les concentrations sériques maximales moyennes sont approximativement de 1,3 µg/mL et de 1,4 µg/mL après environ 2,5 et 6 heures, respectivement en état jeun et à postprandial. Cependant, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales augmente légèrement lorsque le médicament est administré avec un petit déjeuner hypercalorique. Compte tenu de la longue durée d'action du pantoprazole, qui dépasse largement la période pendant laquelle les concentrations sériques sont mesurables, cette variation observée pour le  $t_{max}$  est considérée sans importance sur le plan clinique.

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

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

Le pantoprazole administré le matin donnait des résultats significativement supérieurs aux doses du soir en ce qui concerne le pH intragastrique sur 24 heures, donc on devrait recommander aux patients de prendre leur dose le matin. Puisque le fait de prendre la dose avant le petit déjeuner n'a pas influé sur la  $C_{max}$  et l'ASC, qui caractérisent le taux et l'ampleur de l'absorption, il n'est pas nécessaire d'exiger que le pantoprazole soit pris spécifiquement avant ou après le petit déjeuner. La biodisponibilité absolue du pantoprazole sodique en comprimé est de 77 %.

Le pantoprazole subit une transformation métabolique dans le foie. Environ 82 % de la dose orale est éliminée par les reins et le restant par les fèces. Les principaux métabolites sériques (M1-M3) sont des sulfoconjugués formés après la déméthylation à la fraction de pyridine, le groupe sulfoxyde étant soit retenu (M2, métabolite principal), ou oxydé à l'état de sulfone (M1), ou réduit à l'état de sulfure (M3). Ces métabolites sont aussi décelés dans l'urine (métabolite principal M2). On trouve aussi des dérivés avec de l'acide glucuronique dans l'urine.

Lors des études de pharmacologie clinique sur des doses uniques, on a administré du pantoprazole sodique à des volontaires en santé à jeun concomitamment à des associations d'amoxicilline, de clarithromycine et/ou de métronidazole. À titre de valeurs de référence, on a également évalué les caractéristiques pharmacocinétiques de chacun des médicaments à l'étude administrés seuls. 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 lorsque l'intervalle de confiance à 90 % se situait dans les limites de la gamme d'équivalence de 0,67 à 1,50 pour l'ASC<sub>0-∞</sub> et la  $C_{max}$ .

Après l'administration de doses orales uniques à des volontaires en santé à jeun, on a évalué l'effet potentiel de l'administration concomitante de 40 mg de pantoprazole sodique, 500 mg de clarithromycine et 500 mg de métronidazole sur les caractéristiques pharmacocinétiques. Aucune interaction n'a été mise en évidence pour chacun de ces médicaments (voir Tableau 8 ci-dessous).

**Tableau 8 : Valeurs estimées et IC à 90 % pour les ratios respectifs du test par rapport aux valeurs de référence\***

	Métronidazole	Clarithromycine	Pantoprazole
ASC <sub>0-∞</sub>	1,02 (0,99, 1,06)	1,16 (1,04, 1,28)	1,11 (0,98, 1,25)
C <sub>max</sub>	1,08 (0,99, 1,14)	1,15 (0,91, 1,45)	1,21 (1,06, 1,39)

\* Valeurs de référence = médicament seul

Test = association

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.

Après l'administration de doses orales uniques à des volontaires en santé à jeun, on a évalué l'effet potentiel de l'administration concomitante de 40 mg de pantoprazole sodique, 500 mg de clarithromycine et 1 000 mg d'amoxicilline sur les caractéristiques pharmacocinétiques. Aucune interaction n'a été mise en évidence pour chacun de ces médicaments (voir Tableau 9 ci-dessous).

**Tableau 9 : Valeurs estimées et IC à 90 % pour les ratios respectifs du test par rapport aux valeurs de référence\***

	Amoxicilline	Clarithromycine	Pantoprazole
ASC <sub>0-∞</sub>	0,93 (0,85, 1,02)	1,14 (1,00, 1,31)	1,10 (1,03, 1,18)
C <sub>max</sub>	0,97 (0,86, 1,10)	1,18 (1,00, 1,40)	1,11 (0,94, 1,31)

\* Valeurs de référence = médicament seul

Test = association

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.

## MICROBIOLOGIE

### Études *in vivo*

Des souris femelles ont été infectées à *Helicobacter felis* par gavage à raison de 10<sup>8</sup> - 10<sup>9</sup> 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 sodique 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 violette furent considérés comme étant *Helicobacter*-positifs au test à l'uréase.

**Tableau 10 : Le tableau suivant présente les doses administrées des traitements pharmacologiques, le nombre d'animaux infectés par groupe et les taux d'élimination résultant de l'infection à *H. felis* :**

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

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

Le pantoprazole sodique 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 sodique 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 sodique conjointement à une faible dose d'un traitement par antibiotique a donné lieu à un taux d'éradication de l'infection supérieur ou à peu près égal à celui induit à la dose plus élevée de l'antibiotique respectif administré seul, dose qui était de cinq à six fois plus forte que la faible dose employée dans le cadre du traitement d'association.

## TOXICOLOGIE

### TOXICITÉ AIGUË

Lors d'études au cours desquelles on a administré une dose unique de pantoprazole magnésien à des rongeurs (rats et souris), aucun effet toxique n'a été relevé à l'une ou l'autre des doses (100, 300 ou 1000 mg/kg).

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 sodique étaient supérieures à 370 mg/kg de poids corporel pour l'administration i.v. et à 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration orale.

Chez le rat, les valeurs correspondantes étaient supérieures à 240 mg/kg pour l'administration i.v. et à 900 mg/kg pour l'administration orale.

Ainsi, les rats et les souris ayant fait l'objet d'études avec administration d'une dose unique ont généralement mieux toléré des doses plus élevées de pantoprazole magnésien que de pantoprazole sodique.

**Tableau 11 : Études de toxicité aiguë avec le pantoprazole sodique**

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	orale	M	Plus de 945
		F	707
	i.v.	M	377
		F	374
Rat	orale	M	1191
		F	919
	i.v.	M	293
		F	242
Chien	orale	M/F	De 266 à 887
	i.v.	F/F	De 133 à 266

Les doses se rapportent au composé libre.

Les symptômes observés après l'administration de doses létales orales ou i.v. étaient semblables chez les rats et les souris : les animaux ont manifesté de l'ataxie, une diminution de l'activité, de l'hypothermie et de la prostration. Les animaux survivants se sont rétablis sans incident. Chez des chiens ayant reçu des doses orales létales, on a observé du ptyalisme, des tremblements, de la

léthargie, de la prostration et un coma; la mort est survenue le lendemain. On a noté de l'ataxie, des tremblements et une position en décubitus ventral aux doses orales et i.v. sublétales, mais les survivants se sont rétablis rapidement et semblaient revenus à leur état normal après la période d'observation de 2 semaines.

### **TOXICITÉ CHRONIQUE**

On a administré du pantoprazole magnésien par voie orale une fois par jour à des groupes de rats composés de 10 mâles et de 10 femelles à des doses de 0, 50 et 200 mg/kg/jour, pendant 4 semaines. À titre comparatif, on a administré les mêmes doses de pantoprazole sodique (50 et 200 mg/kg/jour) à des groupes de rats également composés de 10 mâles et de 10 femelles. À des fins d'analyse toxicocinétique, d'autres groupes composés de 2 mâles et de 2 femelles ou de 6 mâles et de 6 femelles ont été traités par du pantoprazole magnésien à 0, 50 et 200 mg/kg/jour ou par du pantoprazole sodique à 50 et 200 mg/kg/jour. Des prélèvements sanguins ont été effectués le premier jour, le septième jour et au cours de la quatrième semaine de l'étude.

Aucune différence qualitative ou quantitative n'a été observée chez les rats pour ce qui est du schéma d'effets toxiques, et ce, après l'administration répétée de doses équivalentes de pantoprazole magnésien ou sodique. De même, aucune différence notable n'a été remarquée chez les rats en ce qui a trait aux caractéristiques toxicocinétiques des deux formes de sel.

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

Une étude de 12 mois sur la toxicité chez les rats SD a été menée à raison de doses orales quotidiennes de 5, 50 et 300 mg/kg. Les doses orales quotidiennes dans les études de 1 et 6 mois chez les chiens (beagles) étaient respectivement de 7,5, de 15, de 30 et de 100 mg/kg et de 5, 15, 30 et 60 mg/kg. On a administré des doses orales quotidiennes de 2,5, de 15 et de 60 mg/kg dans une 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 a estimé que l'hypergastrinémie et les modifications gastriques découlaient de l'action pharmacologique du composé, soit l'inhibition prolongée et profonde de la sécrétion acide.

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

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

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

Dans les études menées chez les chiens, des doses orales de pantoprazole sodique à 15 mg/kg ou plus ont causé de l'œdème pulmonaire transitoire chez une proportion de chiens naïfs durant la première semaine d'administration du médicament. L'œdème pulmonaire a provoqué la mort chez quelques chiens après des doses orales répétées de 15 mg/kg ou plus. Tout semble prouver que la toxicité pulmonaire est le fait d'un métabolite thiol qui ne survient pas chez l'humain. On n'a pas décelé de preuves d'œdème pulmonaire chez les chiens à une dose orale de 7,5 mg/kg, ni à

60 mg/kg lors d'une administration quotidienne pour une période de 6 ou 12 mois, après l'augmentation graduelle de la dose sur une période d'une semaine.

Dans une étude de quatre semaines sur la toxicité par voie orale, des chiens Beagle ont reçu des doses orales quotidiennes de produits commerciaux encapsulés incluant du pantoprazole sodique, 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 sodique à 16 mg/kg

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

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

Groupe 4 - pantoprazole sodique à 16 mg/kg + amoxicilline à 120 mg/kg + clarithromycine à 75 mg/kg

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

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

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

Chez les chiens dont le test respiratoire à l'urée marquée au  $^{13}\text{C}$  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 sodique.

## **POUVOIR CANCÉROGÈNE**

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

- 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 sodique 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 sodique 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 sodique à des groupes composés de 50 rats Fischer-344 et de 50 rates Fischer-344. On a administré l'excipient à un groupe témoin composé de 50 rats et de 50 rates, tandis qu'un autre groupe n'a fait l'objet d'aucun traitement.

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

On n'a pas observé de néoplasmes des cellules ECL dans l'étude sur le pouvoir cancérogène chez les souris (24 mois) ni dans les études prolongées chez les chiens. Dans des études cliniques où le pantoprazole sodique 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 cancérigène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a démontré une augmentation de la fréquence de manifestation de tumeurs hépatiques bénignes chez les groupes recevant 50 et 200 mg/kg, ainsi que de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles recevant la dose de 200 mg/kg. Il y avait une fréquence légèrement plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles dans le groupe à 150 mg/kg que dans l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. Il existait aussi d'autres modifications de la morphologie hépatique. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec la dose, et la nécrose hépatocellulaire a connu une hausse à la dose la plus élevée des études chez les rats et les souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez les souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles à 150 mg/kg ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de souris. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu un traitement à 50 mg/kg et chez les rats mâles ayant reçu un traitement à 200 mg/kg était aussi dans les limites observées chez les témoins historiques du rat. Ces tumeurs sont apparues tard durant la vie des animaux et la plupart étaient bénignes. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs après des traitements prolongés au pantoprazole sodique est associé à l'induction enzymatique menant à l'hépatomégalie et l'hypertrophie centrolobulaire et est caractérisé par l'induction tumorale de faible fréquence uniquement à des doses élevées. Étant donné que le pantoprazole agit de façon semblable au phénobarbital, en provoquant une hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire et une induction enzymatique dans les études de courte durée, il est probable que le mécanisme d'action pour l'induction de tumeurs hépatiques observé dans les études prolongées chez les rongeurs soit aussi identique. La présence de tumeurs hépatocellulaires chez des rongeurs exposés à des doses élevées de pantoprazole n'indique pas de risque de pouvoir cancérigène chez l'humain.

Chez les rats recevant 200 mg/kg/jour de pantoprazole sodique, 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 employée chez les humains (c.-à-d. 40 mg). L'effet du pantoprazole sodique 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 sodique.

Les tumeurs provoquées par le pantoprazole sodique 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 sodique étaient soumis à une exposition 22,5 fois plus élevée que l'exposition chez les humains ayant reçu des doses orales de 40 mg. Les souris qui ont reçu 150 mg/kg ont été exposées à 2,5 fois plus de pantoprazole sodique que les humains.

### **POUVOIR MUTAGÈNE**

Le pantoprazole sodique a fait l'objet de plusieurs études sur le pouvoir mutagène. Le pantoprazole sodique 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 cancérogène chez les rongeurs; le pantoprazole sodique n'a pas accéléré la transformation morphologique des types de cellules employés dans ni l'une ni l'autre de ces études.

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

### **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

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

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, *et al.* Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Nov; 13 (11): 1481-91.
2. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., Brod I., Huber R., Steinijs V.W., Bliesath H., Wurst W., Klotz U.; *Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man*; *Br J Pharmacol* 1996;42(2):249-252.
3. 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 Clin Pharmacol* 1991;13(1):63-67.
4. Hannan A., Weil, J., Broom C., Walt RP.; *Effects of oral Pantoprazole on 24 hour intragastric acidity and plasma gastrin profiles*; *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:373-380.
5. Hartmann M., Theiß U., Bliesath H., Kuhn I., Lühmann R., Huber R., Wurst W., Postius S., Lückner P.; *24 h intragastric pH following oral intake of Pantoprazole and omeprazole*; *Hellenic J. Gastroenterol* 1992;5(suppl.):112 (A No. 451).
6. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijs VW, Zech K. *Pharmacokinetic of pantoprazole in man*; *Internal J Clin Pharmacol Therap* 1996;34:185-194.
7. 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.
8. Judmaier G., Koelz H.R., Pantoprazole-duodenal ulcer-study group; *Comparison of pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer*; *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:81-86.
9. Kliem V., Bahlmann J., Hartmann M., Huber R., Lühmann R., Wurst W. *Pharmacokinetics of pantoprazole with end-stage renal failure*. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1189-1193.
10. Kohl B. *et al.*; *(H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase inhibiting - 2-[(2-pyridylmethyl)sufitynyl] benzimidazoles. A novel series of dimethoxy-pyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of Pantoprazole as a clinical candidate*; *J Medicinal Chem* 1992;35:1049-1057.
11. Kovacs TOG, DeVault K., Metz D., *et al.* *Pantoprazole prevents relapse of healed erosive esophagitis more effectively than ranitidine in gastro-esophageal reflux disease patients*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (9): 2590 (A No. 53).
12. Metz DC, Bochenek WJ, and the pantoprazole US GERD study group. *Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive esophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 155–164.
13. Mossner J., Holscher A.H., Herz R., Schneider A.; *A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial*; *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:321-326.

14. 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.
15. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et al. *Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000 Apr; 12 (4): 425-32.
16. Pue M.A., 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.
17. Report 305E/92; *Pantoprazole and B8401-026. Effects on selected hepatic drug-metabolizing enzyme activities following oral administration to female rats for 4 weeks*; Data on file, Nycomed.
18. Sachs G.; *Gastric H, K-ATPase as therapeutic target*; Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988;28:269-284.
19. Schulz H.-U., Hartmann M., Steinijs, V.W., 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 1991;29(9):369-375.
20. Simon B., Müller P., Bliesath H., Lühmann R., Hartmann M., Huber R., Wurst W.; *Single intravenous administration of the H<sub>+</sub>,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.
21. 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<sub>+</sub>,K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor Pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers*; Z Gastroenterol 1990;28:443-447.
22. 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.
23. Steinijs 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.
24. Report 337/2003; *Healing of patients suffering from gastroesophageal reflux disease (GERD I to III according to Savary-Miller Classification modified by Siewert) after treatment with pantoprazole magnesium dihydrate 40 mg o.d. in comparison with pantoprazole sodium sesquihydrate 40 mg o.d. over 4 to 8 weeks*; Data on file, Nycomed.
25. Regula J, Deckers CPM, Raps D, Schuetz E, Simon L, Fischer R, Luehmann R, Terjung A.; *Comparison of 20 mg and 40 mg pantoprazole vs. 20 mg omeprazole in the prevention of*

*the development of gastrointestinal lesions in rheumatic patients with continuous NSAID intake. Gut/Suppl 3 49(2001):A1229.*

26. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Lühmann R, and Fischer R. *Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients; Digestion 2003; 68 (4): 198-208.*

<sup>MC</sup> Marque de commerce de Nycomed GmbH. Utilisée sous licence.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### TECTA<sup>MC</sup> pantoprazole magnésien

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque TECTA<sup>MC</sup> a été homologué pour être vendu au Canada et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur TECTA<sup>MC</sup>. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TECTA<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter les troubles d'estomac liés à l'acide gastrique comme les ulcères d'estomac (également appelés ulcères gastriques), les ulcères duodénaux (y compris les ulcères associés à une bactérie appelée *Helicobacter pylori*), l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien (une grave forme de brûlures d'estomac) et les symptômes du reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac et régurgitation d'acide gastrique).

##### Les effets de ce médicament :

TECTA<sup>MC</sup> exerce son action par réduction de la quantité d'acide produit dans l'estomac.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre TECTA<sup>MC</sup> si vous croyez que vous pourriez être allergique à l'un de ses ingrédients (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont:). Vous ne devez pas prendre TECTA<sup>MC</sup> en même temps que le sulfate d'atazanavir (Reyataz).

##### L'ingrédient médicinal est :

le pantoprazole magnésien.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Carbonate de sodium anhydre, mannitol, crospovidone, povidone, stéarate de calcium, hypromellose, dioxyde de titane, oxyde ferrique, propylène glycol, copolymère d'acides éthylacrylate et méthacrylique, citrate triéthylique

##### Les formes posologiques sont :

comprimés entéro-solubles\* à 40 mg de pantoprazole.

(\*L' enrobage vise à prévenir la désagrégation du comprimé dans l'estomac.)

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TECTA<sup>MC</sup> :**

- à propos de tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- à propos de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;

- si vous êtes allergique au pantoprazole ou à l'un des ingrédients « non médicinaux » que renferme TECTA<sup>MC</sup>;
- si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir; si vous allaitez. Dans une étude, un seul cas d'excrétion du pantoprazole dans le lait humain a été observé. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue. Veuillez en discuter avec votre médecin.
- si vous avez des antécédents de maladie du foie.
- si vous avez des troubles rénaux.
- si vous présentez une perte de poids inexplicquée, des vomissements récurrents, des vomissements sanglants, des selles noirâtres, de la fatigue (anémie) ou de la difficulté à avaler.

L'innocuité et l'efficacité de TECTA<sup>MC</sup> chez les enfants n'ont pas encore été établies.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Médicaments pouvant interagir avec TECTA<sup>MC</sup> :** Indiquez à votre médecin ou pharmacien si vous prenez de la warfarine. La warfarine pourrait interagir avec TECTA<sup>MC</sup>. TECTA<sup>MC</sup> peut interagir avec le sulfate d'atazanavir (Reyataz).  
Effets de TECTA<sup>MC</sup> sur les essais de laboratoire: Informez votre médecin si vous devez faire faire une analyse d'urine pour le dépistage du tétrahydrocannabinol (THC ou cannabis), car TECTA<sup>MC</sup> peut induire un résultat faussement positif.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin vous aura expliqué pourquoi vous devez suivre un traitement avec TECTA<sup>MC</sup> et il ou elle vous aura indiqué la dose que vous devez prendre. 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.

##### Dose habituelle chez l'adulte :

Le médecin vous a prescrit des comprimés de TECTA<sup>MC</sup> pendant un nombre précis de semaines. Continuez de prendre TECTA<sup>MC</sup> jusqu'à ce que vous ayez terminé de prendre tous vos comprimés, tel que vous l'a prescrit votre médecin. N'arrêtez pas de le prendre même si vous commencez à vous sentir mieux. Si vous cessez trop tôt de prendre TECTA<sup>MC</sup>, vos symptômes peuvent se manifester de nouveau.

TECTA<sup>MC</sup> doit être pris le matin, avant le petit déjeuner, avec ou sans nourriture. Cependant, on recommande généralement de prendre TECTA<sup>MC</sup> avant le petit déjeuner. Avalez le ou les comprimés entiers, avec de l'eau. Évitez de les broyer ou de les mâcher.

Votre médecin peut vous avoir prescrit TECTA<sup>MC</sup> en même temps que deux antibiotiques pour traiter un ulcère associé à la bactérie *Helicobacter pylori*. Les doses de TECTA<sup>MC</sup> et de chacun des antibiotiques doivent être prises deux fois par jour, ou selon les directives de votre médecin.

**Surdose :**

Si vous, ou une personne que vous connaissez, avez pris beaucoup plus de comprimés que la dose recommandée (surdosage), communiquez immédiatement avec un médecin, un pharmacien ou le centre antipoison de votre région ou rendez-vous au service des urgences le plus près.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de TECTA<sup>MC</sup>, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à condition que ce ne soit pas bientôt le moment de prendre votre prochaine dose. Si tel est le cas, ne prenez pas du tout la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise. Poursuivez ensuite votre traitement selon l'horaire habituel.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez vos comprimés de TECTA<sup>MC</sup> à la température ambiante (de 15 à 30 °C), dans un lieu sûr hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance par les moyens suivants :

par téléphone (sans frais) : 866-234-2345  
 par télécopieur (sans frais) : 866-678-6789  
 en ligne : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)  
 par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

par la poste :  
 Bureau national de Canada Vigilance  
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Direction générale des produits de santé et des aliments  
 Santé Canada  
 Tunney's Pasture, IA : 0701C  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : [http:// www.nycomed.ca](http://www.nycomed.ca) ou en communiquant avec le promoteur, Nycomed Canada Inc., au : 1-866-295-4636

Nycomed Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 16 octobre 2008

**PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tout médicament, TECTA<sup>MC</sup> peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Lorsque des effets secondaires se sont produits, ils étaient généralement bénins et de durée relativement courte. Les maux de tête, la diarrhée et les nausées sont les effets secondaires les plus communs. Plus rarement, des éruptions cutanées, des démangeaisons et des étourdissements se sont produits. Si l'un de ces effets devenait gênant, consultez votre médecin. Si vous remarquez tout symptôme inhabituel ou inattendu durant votre traitement avec TECTA<sup>MC</sup>, parlez-en à votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE**

Symptôme / effet	Arrêtez la prise du médicament et contactez votre médecin ou pharmacien	
<i>Rare</i>	Troubles de la vue*	√
<i>Très rare</i>	Atteinte hépatique (symptômes incluant le jaunissement de la peau et des yeux)	√
<i>Cas isolés</i>	Réactions cutanées graves, entre autres syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, photosensibilité	√
<i>Cas isolés</i>	Atrophie musculaire	√

\*La plupart des cas signalés ne sont pas sévères.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TECTA<sup>MC</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*