

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TECTA®

Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole

à 40 mg
(pantoprazole magnésien)

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase



Takeda Canada Inc. Toronto (Ontario) M5H 4E3	Date de la dernière révision : le 09 octobre 2019 Date de révision : le 25 novembre 2019
-------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------

Numéro de contrôle de la présentation :

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
MICROBIOLOGIE.....	37
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	48

PrTECTA®

Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole
(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 (pantoprazole magnésien)	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® (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® (pantoprazole magnésien) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, telles que :

- 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 au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués, 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.

L'administration concomitante de pantoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Antibiothérapie d'association

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

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

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

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diminution de l'acidité gastrique due à n'importe quelle cause, y compris l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par IPP peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales telles que les infections par *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

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

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

Emploi concomitant avec le méthotrexate

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

Fractures

Parmi les études observationnelles publiées, plusieurs suggèrent que le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut être associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Le risque de fracture était accru chez les patients qui avaient reçu de fortes doses, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples d'IPP à long terme (un an ou plus). Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible. Les patients à risque de fractures ostéoporotiques devraient être traités conformément aux directives de traitement établies (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Chez le rat, on considère que le mécanisme menant à la formation de carcinoïdes dans l'estomac est attribuable à la hausse des concentrations de gastrine qui survient au cours du traitement

prolongé. On a obtenu des résultats semblables après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. (Pour 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.

Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux

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

Rilpivirine

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

Atazanavir et nelfinavir

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

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

Saquinavir

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

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'aucune donnée sur l'efficacité et l'innocuité du pantoprazole comme traitement d'association chez ces patients.

Système immunitaire

Lupus érythémateux cutané subaigu

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

Système endocrinien et métabolisme

Hypomagnésémie

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

Chez les patients susceptibles de subir un traitement prolongé ou qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons en concomitance avec des médicaments comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent entraîner une hypomagnésémie (comme les diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début de l'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons, puis régulièrement par la suite.

L'utilisation chronique d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie. En outre, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été signalés dans les publications en tant que troubles électrolytiques concomitants.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B12)

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

Gastro-intestinal

L'utilisation prolongée de TECTA[®], en particulier si elle dépasse un an, est associée à un risque accru de polypes des glandes fundiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, [Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation](#)). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Les patients doivent prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

Interférence avec les tests de laboratoire

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par TECTA[®] doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi du pantoprazole sodique chez la femme enceinte n'a pas encore fait l'objet d'une étude adéquate ou bien contrôlée. Des études menées chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction, mais le risque chez l'humain est inconnu. Il ne faut pas administrer TECTA[®] (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:

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait maternel humain a été signalée. Il ne faut pas prescrire le pantoprazole 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](#).

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

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.

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 %).

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

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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[®] (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.

Des effets indésirables ont été rapportés au cours d'essais cliniques contrôlés chez plus de 13 000 patients traités avec le pantoprazole sodique administré seul pour le traitement d'affections exigeant une acido-suppression.

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au traitement, ont été signalées chez 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 ≥ 1 %, considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement liées à l'administration du pantoprazole sodique à 40 mg

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

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, intervention chirurgicale, douleur au cou, rhinopharyngite, élévation de l'alanine-aminotransférase, hémorroïdes, douleur, flatulence, infection virale, hypertriglycéridémie, 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 hématologiques et biologiques anormaux

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.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

Néphrite interstitielle, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), photosensibilité, hyponatrémie; hypomagnésémie; lésion hépatocellulaire; ictère; insuffisance hépatocellulaire, hallucination, confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes s'ils étaient préexistants). Hypokinésie, neuropathie optique ischémique antérieure, pancréatite, augmentation de la salivation, troubles de la parole, élévation de la créatine phosphokinase, rhabdomyolyse, alopécie, acné, dermatite exfoliatrice, nervosité, tremblements, acouphènes, paresthésie, photophobie, vertige, augmentation de l'appétit, hématurie, impuissance, éosinophilie, ostéoporose et fractures ostéoporotiques

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

Peu courant : céphalées, étourdissements, nausées/vomissements, ballonnements abdominaux, constipation, sécheresse de la bouche, douleur et gêne abdominales, éruption cutanée/exanthème/éruption, prurit, asthénie, fatigue et malaise, élévation des taux d'enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT), troubles du sommeil.

Rare : agranulocytose, trouble de la vision/vue brouillée, urticaire, œdème de Quincke, myalgie, arthralgie, hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol), modification du poids, élévation de la température corporelle, œdème périphérique, gynécomastie, hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique), hausse du taux de bilirubine, dépression (et toute aggravation), dysgueusie.

Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, désorientation (et toute aggravation).

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

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 (lévonorgestrel et éthinyl estradiol) 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.

Des rapports de cas, des études publiées portant sur la pharmacocinétique au sein d'une population et des analyses rétrospectives donnent à penser que l'administration concomitante d'IPP et du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ainsi qu'en prolonger la présence dans le sang. Toutefois, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.

Rilpivirine

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

Atazanavir

L'administration concomitante de TECTA[®] et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ[®]).

Nelfinavir

L'administration concomitante de TECTA[®] et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT[®]).

Saquinavir

La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de pantoprazole et de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE[®]).

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

Interactions médicament-aliment

La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur la pharmacocinétique (ASC et C_{max}) 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^{MC} 9, quoique cette réaction ne se limite probablement pas à ce test de dépistage. On devrait envisager l'utilisation d'une autre méthode de confirmation pour vérifier les résultats positifs.

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par TECTA[®] doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacodynamique](#), [Propriétés pharmacodynamiques](#)).

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 modification posologique

ULCÈRE DUODÉNAL

La dose recommandée de TECTA[®] (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[®] (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[®] (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[®] (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[®] (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[®] (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[®] à 40 mg une fois par jour, le matin.

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

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[®] (pantoprazole magnésien) est présenté sous forme de comprimé à enrobage entéro-soluble. Il ne faut pas mastiquer ni écraser le comprimé, mais l'avalier 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.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Les valeurs de la gastrine à jeun ont augmenté durant le traitement 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 souffrant d'ulcère duodéal et 80 % des patients souffrant 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

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 similaires à ceux du pantoprazole sodique en comprimé de 40 mg pour ce qui est de l'inhibition de l'acidosecrétion pendant 24 heures 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 %.

Propriétés pharmacodynamiques :

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

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

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 postprandial 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 µg/mL et 1,4 µg/mL après environ 2,5 et 6 heures, respectivement en état postprandial et à jeun. L'ASC est approximativement de 4 µg.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 P₄₅₀ (CYP₄₅₀) 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_{max} augmentent en proportion avec la dose dans les limites de l'éventail posologique de 10 à 80 mg après les administrations i.v. et orale. La demi-vie d'élimination, la clairance et le volume de distribution sont considérés comme étant indépendants de la dose. Après l'administration répétée de pantoprazole par voie i.v. ou orale, l'ASC était semblable à celle d'une dose unique.

Populations particulières et états pathologiques

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

Insuffisance hépatique :

Après l'administration d'une dose de 40 mg de pantoprazole 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_{max} , d'un facteur de 1,5. De même, suivant l'administration d'une dose de 20 mg, l'ASC s'est accrue d'un facteur de 5,5 et la C_{max} , d'un facteur de 1,3 chez les patients atteints de cirrhose grave du foie comparativement aux sujets en santé. Étant donnée la pharmacocinétique linéaire du pantoprazole 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[®] (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 flacons de 100 ou 7 comprimés, et en emballage-coque de 7 ou 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ingrédients non médicinaux : 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 triéthylrique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

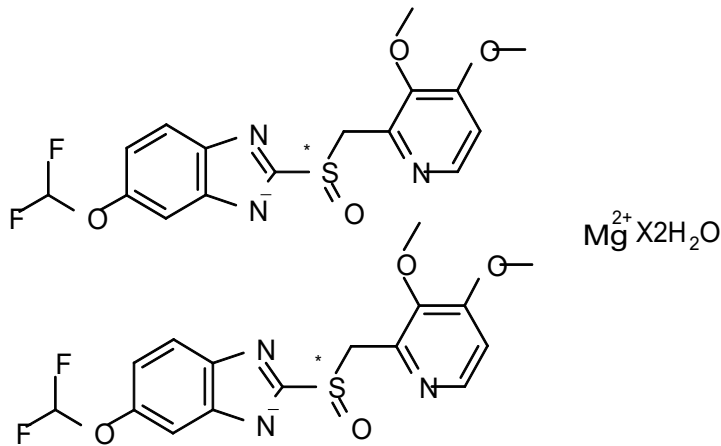
Substance pharmaceutique

Nom propre : pantoprazole magnésien

Nom chimique : magnésium bis[5-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)-méthyl]-sulfinyl]-1-H-benzimidazole] 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 unique quotidienne de 40 mg s'est révélé semblable au pantoprazole sodique à prise unique quotidienne 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 – ITT¹</u> (n) Taux de guérison (%) (IC de 95 %)	n = 322 patients 72,7 (67,5; 77,5)	n = 314 patients 66,2 (60,7; 71,5)	6,4	(0,43; 12,43)
<u>Population – PP²</u> (n) Taux de guérison (%) (IC de 95 %)	n = 271 patients 77,9 (72,4; 82,7)	n = 261 patients 71,6 (65,8; 77,0)	6,2	(0,03; 12,40)

¹ITT = Intention de traiter

²PP = 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 – ITT¹ (n)</u> Taux de guérison (%) (IC de 95 %)	n = 322 patients 87,3 (83,1; 90,7)	n = 314 patients 85,0 (80,6; 88,8)	2,2	(-2,3; 6,7)
<u>Population – PP² (n)</u> Taux de guérison (%) (IC de 95 %)	n = 271 patients 91,9 (88,0; 94,8)	n = 261 patients 91,2 (87,1, 94,3)	0,7	(-3,3; 4,7)

¹ITT = Intention de traiter

²PP = 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 de 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.

Puisque l'inhibition de l'acidosécrétion qu'il procure et son effet sur le pH intragastrique sont similaires à ceux du pantoprazole sodique, Tecta[®] (pantoprazole magnésien) devrait procurer un soulagement semblable des symptômes diurnes et nocturnes.

Ulcère duodénal associé à *Helicobacter pylori*

Tableau 3 : Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs porteurs d'un ulcère duodénal 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 + métронidazole 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 duodénal 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 duodénal 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 duodénal 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)

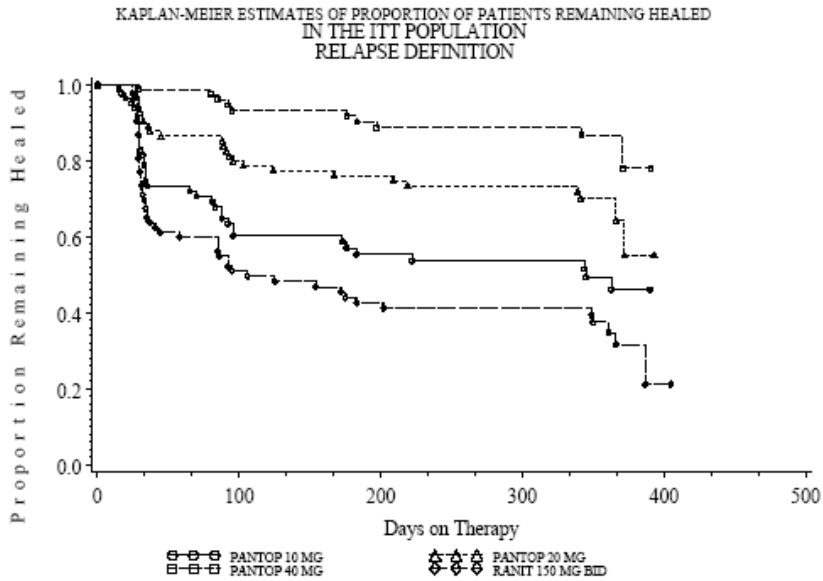
Étude 4 : Les patients porteurs d'un ulcère duodénal évolutif ont subi le test à l'uréase rapide, des prélèvements pour culture et des tests histologiques avant le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, et des prélèvements pour culture et des tests histologiques après le traitement, n =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

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

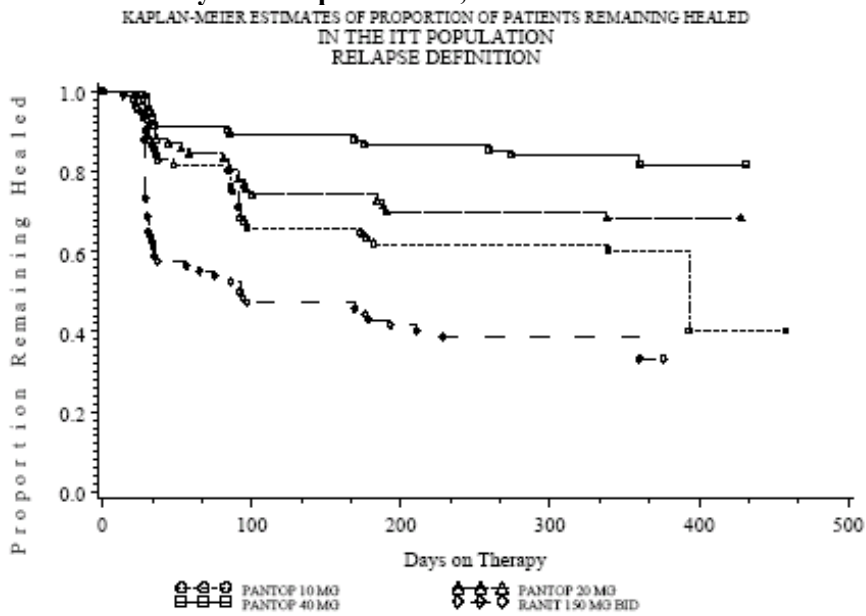
Le maintien à long terme de la guérison de l'œsophagite érosive a été évalué dans le cadre de deux études randomisées, à double insu, avec groupe parallèle et contrôle actif menées aux États-Unis. Les patients admissibles aux deux études avaient des antécédents récents d'œsophagite érosive de grade II ou III (Hetzel-Dent) et affichaient une guérison confirmée par endoscopie. Dans les deux études, le critère d'efficacité principal était la récurrence de l'œsophagite érosive (« rechute ») confirmée par endoscopie (évaluée aux mois 1, 3, 6 et 12). Les comprimés antiacides Gelusil devaient être pris, au besoin, pour le soulagement symptomatique après au moins 5 minutes de douleur rétrosternale, de régurgitation d'acide gastrique ou de dysphagie, et non dans l'heure précédant ou suivant la prise du médicament à l'étude. Des endoscopies *ad hoc* ont été réalisées lorsque les symptômes du reflux gastro-œsophagien ont persisté pendant plus de 3 jours consécutifs. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour l'analyse primaire tandis que l'analyse discrète était secondaire. Dans les études américaines, on a observé un nombre limité de patients présentant une infection à *H. pylori*. Les résultats de ce sous-groupe de patients ne sont donc que 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 (%)
Étude 3001A1-302-US			
Mois 1	11/86 (12,8)*	1/78 (1,3)*	32/84 (38,1)
Mois 3	17/77 (22,1)*	5/76 (6,6)*	41/81 (50,6)
Mois 6	21/77 (27,3)*	8/70 (11,4)*	47/77 (61,0)
Mois 12	25/75 (33,3)*	10/64 (15,6)* ^a	52/76 (68,4)
Étude 3001A1-303-US			
Mois 1	11/87 (12,6)*	8/93 (8,6)*	37/92 (40,2)
Mois 3	21/80 (26,3)*	10/88 (11,4)*	45/83 (54,2)
Mois 6	24/75 (32,0)*	12/85 (14,1)*	51/79 (64,6)
Mois 12	25/73 (34,2)*	15/78 (19,2)*	52/78 (66,7)
Données regroupées			
Mois 12	50/148 (33,8) *	25/142 (17,6) * ^a	104/154 (67,5)

*Statistiquement significatif entre le traitement et la ranitidine à un niveau de 0,05; ^astatistiquement 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 (DE₅₀) de 0,2 à 2,4 mg/kg chez les rats et les chiens. En plus d'avoir fait l'objet d'études sur l'administration de doses uniques, le pantoprazole 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 liée 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 les excréments.

On a étudié le passage mammo-glandulaire 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

Pharmacodynamie :

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

CV – coefficient de variation

¹ Calculée par la méthode des moindres carrés (données originales)

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

³ 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 H₂ à l'histamine (300 mg de ranitidine le soir) par rapport au pH médian de 24 h et au pH de jour; il ne l'était toutefois pas pour les mesures prises la nuit.

Tableau 6 : Effets d'un traitement d'une semaine administré par voie orale 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 postprandial et à jeun. 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_{0-∞} 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 _{0-∞}	1,02 (0,99, 1,06)	1,16 (1,04, 1,28)	1,11 (0,98, 1,25)
C _{max}	1,08 (0,99, 1,14)	1,15 (0,91, 1,45)	1,21 (1,06, 1,39)

* 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 _{0-∞}	0,93 (0,85, 1,02)	1,14 (1,00, 1,31)	1,10 (1,03, 1,18)
C _{max}	0,97 (0,86, 1,10)	1,18 (1,00, 1,40)	1,11 (0,94, 1,31)

* 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 10^8 - 10^9 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*.

Groupes sous traitement pharmacologique	Taux d'élimination
Pantoprazole 100 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	0 %
Amoxicilline 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	40 %
Amoxicilline 3,0 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	100 %
Clarithromycine 0,5 mg/kg, 3 fois/jour (n=10)	10 %
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 (DL₅₀) 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 ₅₀ (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 ont 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 50 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}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 cancérogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a démontré une augmentation de la fréquence de manifestation de tumeurs hépatiques bénignes

chez les groupes recevant 50 et 200 mg/kg, ainsi que de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles recevant la dose de 200 mg/kg. Il y avait une fréquence légèrement plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles dans le groupe à 150 mg/kg que dans l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. Il existait aussi d'autres modifications de la morphologie hépatique. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec la dose, et la nécrose hépatocellulaire a connu une hausse à la dose la plus élevée des études chez les rats et les souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez les souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles à 150 mg/kg ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de souris. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu un traitement à 50 mg/kg et chez les rats mâles ayant reçu un traitement à 200 mg/kg était aussi dans les limites observées chez les témoins historiques du rat. Ces tumeurs sont apparues tard durant la vie des animaux et la plupart étaient bénignes. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs après des traitements prolongés au pantoprazole 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 coll.* 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⁺, K⁺-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., Lücker 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 coll.*; *(H⁺,K⁺)-ATPase inhibiting - 2-[(2-pyridylmethyl)sufinyl] 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 coll.* 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 coll. *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, Takeda GmbH.
18. Sachs G.; *Gastric H, K-ATPase as therapeutic target*; Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988;28:269-284.
19. Schulz H.-U., Hartmann M., Steinijans, 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₊,K⁺-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₊,K⁺-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. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. *Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review*; Internal J Clin Pharmacol Therap 1996;34:S31-S50.
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, Takeda GmbH.

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.

® Marque déposée de Takeda GmbH. Utilisée sous licence.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

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

Pr TECTA®

Comprimés à enrobage entéro-soluble de pantoprazole (pantoprazole magnésien)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TECTA® et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de TECTA®.

Pourquoi TECTA® est-il utilisé?

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

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

Comment TECTA® agit-il?

TECTA® est un inhibiteur de la pompe à protons. Il réduit la quantité d'acide produite par votre estomac.

Quels sont les ingrédients de TECTA®?

Ingrédients médicinaux : pantoprazole magnésien

Ingrédients non médicinaux : 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

TECTA® est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Comprimé à 40 mg.

Ne prenez pas TECTA® si:

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TECTA®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez d'autres médicaments (voir **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TECTA®**).
- si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir.
- si vous allaitez ou projetez de le faire. On a trouvé du pantoprazole dans le lait maternel humain. Parlez-en avec votre médecin.
- si vous présentez les effets suivants :
 - une perte de poids inexplicquée;
 - une diarrhée grave ou persistante;
 - des vomissements récurrents;
 - des vomissements sanglants;
 - des selles noirâtres;
 - de la fatigue (anémie);
 - de la difficulté à avaler.
- si vous avez des antécédents de troubles du foie.
- si vous présentez un faible taux de magnésium dans l'organisme, ce qui peut provoquer les symptômes suivants :
 - des palpitations;
 - des étourdissements, des convulsions;
 - des crampes, des secousses ou des spasmes musculaires.
- si vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

Autres mises en garde à connaître

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

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

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

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

L'utilisation de TECTA® pendant une longue période, en particulier de plus d'un an, peut

entraîner l'apparition d'une masse (polype) dans l'estomac.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TECTA®:

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

Comment prendre TECTA®:

- Prenez TECTA® le matin :
 - il peut être pris avec ou sans aliments
 - on recommande de le prendre avant le déjeuner
- Avalez le ou les comprimés entiers avec de l'eau.
- Ne les écrasez pas et ne les mâchez pas.

Dose habituelle chez l'adulte :

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

Continuez de prendre TECTA® jusqu'à ce que vous ayez terminé de prendre tous vos comprimés. N'arrêtez pas de le prendre même si vous commencez à vous sentir mieux. Si vous cessez trop tôt de prendre TECTA®, vos symptômes peuvent se manifester de nouveau.

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

Surdosage:

Si vous croyez avoir pris trop de TECTA®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée:

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TECTA®?

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

Les effets secondaires les plus communs sont les suivants :

- maux de tête
- diarrhée
- nausées

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

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE : Troubles de la vue. La plupart des cas signalés ne sont pas sévères.			✓
CAS ISOLÉS : Atteinte hépatique. Les symptômes incluent une coloration jaunâtre de la peau et des yeux.			✓
Réactions cutanées graves. Les symptômes incluent une éruption cutanée étendue, des démangeaisons ou de l'urticaire, la desquamation de la peau et des ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			✓
Atrophie musculaire.			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin). Les symptômes incluent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale.			✓

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345.
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

Conservation

Conservez vos comprimés de TECTA[®] à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de TECTA[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant <https://www.takeda.com/fr-ca/>, ou téléphonant 1-866-295-4636.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : le 25 novembre 2019

[®] Marque déposée de Takeda GmbH. Utilisée sous licence.