

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrPANTOPRAZOLE POUR INJECTION

(sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)

Poudre lyophilisée stérile pour injection, 40 mg/fiole, Intraveineuse

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

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

Date d'approbation initiale :
28 mai 2010

Date de révision :
11 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246907

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE..... 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1. INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2. CONTRE-INDICATIONS 4

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution..... 5

4.4 Administration 7

5. SURDOSAGE 8

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 8

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 8

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Femmes enceintes 12

7.1.2 Allaitement 12

7.1.3 Enfants 12

7.1.4 Personnes âgées 12

8. EFFETS INDÉSIRABLES 13

8.1 Aperçu des effets indésirables..... 13

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 13

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 14

9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11.	CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		21
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14.	ESSAIS CLINIQUES.....	22
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

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

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

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique chez les enfants n'ont pas encore été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

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

2. CONTRE-INDICATIONS

Le Pantoprazole pour injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

L'administration concomitante de rilpivirine est contre-indiquée.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Dans la mesure du possible, on fera passer les patients au traitement par pantoprazole

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

Œsophagite par reflux :

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

Hypersécrétion pathologique associée au syndrome de Zollinger-Ellison :

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

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

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

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

Injection intraveineuse de 40 mg

Chlorure de sodium injectable USP à 0,9 %

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

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

Perfusion intraveineuse de 40 mg

Préparer de la façon indiquée ci-dessus, puis :

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

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

- 2) Dextrose injectable, USP à 5 %

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

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

Perfusion intraveineuse de 80 mg

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

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

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

- 2) Dextrose injectable, USP à 5 %

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

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

4.4 Administration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. SURDOSAGE

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

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

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection/40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté)	édétate tétrasodique, mannitol et trométhamine

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

Ingrédients non médicinaux : 1 mg d'édétate tétrasodique, 20,2 mg de mannitol, 7 mg de trométhamine et de l'eau pour injection.

Présenté en boîtes de 10 fioles.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

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).

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

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

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

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

Emploi concomitant avec le méthotrexate

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

Cancérogenèse et mutagenèse

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

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

Le traitement de courte et de longue durées avec le pantoprazole chez un nombre limité de patients sur des périodes allant jusqu'à 6 ans n'a donné lieu à aucune modification pathologique significative des cellules endocrines oxyntiques de l'estomac.

Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux

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

Rilpivirine

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

Atazanavir et nelfinavir

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

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

Saquinavir

Si le Pantoprazole pour injection est administré en concomitance avec du saquinavir/ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des effets toxiques possibles associés au saquinavir est recommandée, y compris : symptômes gastro-intestinaux, augmentation des triglycérides, thrombose veineuse profonde et allongement de l'intervalle QT. Du point de vue de l'innocuité, on devrait envisager une réduction de la dose de

saquinavir en fonction de chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE^{MD}).

Système endocrinien et métabolisme

Hypomagnésémie

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

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

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

Carence en cyanocobalamine (vitamine B12)

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

Interférence avec les tests de laboratoire

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

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 le Pantoprazole pour injection. 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).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Fonction rénale

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du pantoprazole sodique chez l'enfant n'ont pas encore été établies, par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge du patient. En règle générale, la dose quotidienne utilisée chez les patients âgés ne devrait pas dépasser le schéma posologique recommandé. Voir PHARMACOLOGIE. Il faut sopeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette

catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré prudemment en respectant les directives établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

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

Troubles digestifs	
Malaises généraux tels que douleur abdominale, crampes, ballonnements et inconfort	1,97 %
Constipation	1,22 %
Diarrhée	1,97 %
Selles molles/liquides	1,72 %
Nausées/sensations de mal de cœur	1,72 %
Vomissements/haut-le-cœur	1,97 %
Troubles du système nerveux	
Céphalées/céphalées caractérisées par une douleur sourde	3,2 %

Manifestations générales et au point d'injection	
Réactions au point d'injection (inflammation, ecchymose)	1,22 %
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	
Réactions cutanées allergiques, dont un prurit et un exanthème	1,22 %

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

Dans une étude de tolérabilité (n = 61) comparant l'administration par voie intraveineuse de 40 mg de pantoprazole sodique sans EDTA à l'administration par voie intraveineuse de 40 mg de pantoprazole sodique avec EDTA chez des volontaires en santé, les effets indésirables qui sont apparus durant le traitement et qui ont été signalés le plus souvent (c.-à-d., $\geq 1\%$ et $< 10\%$) dans le groupe recevant le pantoprazole avec EDTA ont été les suivants : douleurs abdominales, douleurs thoraciques, œdème du visage, céphalées, algie, vasodilatation, nausées, vomissements, œdème périphérique, étourdissements, prurit, éruptions cutanées, hausse des triglycérides, augmentation de la glycémie, baisse du taux d'hématocrite, baisse de la concentration des neutrophiles et diminution de la clairance à la créatinine. Une hausse de la concentration de potassium, une baisse de la concentration de potassium et une hausse de l'ALT ont été signalées uniquement dans le groupe recevant le pantoprazole sans EDTA. La fréquence des cas de constipation était $\geq 10\%$. La fréquence des hausses de la concentration des triglycérides était $\geq 10\%$ uniquement au sein du groupe recevant le pantoprazole sans EDTA. La solution avec EDTA était bien tolérée, son profil de tolérabilité étant semblable à celui de la solution sans EDTA.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans le cadre du programme de pharmacovigilance et la possibilité d'un rapport de causalité avec le pantoprazole sodique par voie intraveineuse n'a pu être écartée. Ces effets ayant été signalés spontanément, il est

impossible d'en fournir l'incidence exacte; la plupart de ces effets étaient cependant très rares.

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

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

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

Courant : thrombophlébite au point d'injection.

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

Rares : agranulocytose; trouble de la vision/vue brouillée; urticaire; œdème de Quincke; arthralgie; myalgie; hyperlipidémie et hausse des taux de lipides (triglycérides, cholestérol); modification du poids; élévation de la température corporelle; œdème périphérique; gynécomastie; hypersensibilité (notamment réactions anaphylactiques et choc anaphylactique); hausse du taux de bilirubine; dépression (et toute aggravation); dysgueusie. Très rares : thrombocytopénie; leucopénie; pancytopenie; désorientation (et toute aggravation). L'arrêt d'un traitement par IPP à long terme peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'hyperacidité et peut causer un effet rebond d'hypersecretion d'acide.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le pantoprazole sodique subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation à médiation par le cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P (CYP2C19) et d'autres voies métaboliques qui comprennent l'oxydation par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Elle est suivie d'une sulfoconjugaison par l'intermédiaire d'une réaction de phase II

(de façon non saturable et non dépendante du cytochrome P450). On n'a pas observé d'induction du cytochrome P450 par le pantoprazole pendant l'administration prolongée du pantoprazole, alors qu'il était marqué à l'antipyrine. En raison de l'inhibition profonde et prolongée de la sécrétion d'acide gastrique qu'entraîne le pantoprazole sodique, ce dernier pourrait nuire à l'absorption des médicaments dont la biodisponibilité dépend grandement du pH gastrique (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le pantoprazole sodique est dépourvu d'interaction avec la carbamazépine, la caféine, le diclofénac, le naproxène, le piroxicam, l'éthanol, le glibenclamide, le métoprolol, l'antipyrine, le diazépam, la phénytoïne, la nifédipine, la théophylline, la digoxine, les contraceptifs oraux (lévonorgestrel et éthinyloestradiol) et la cyclosporine. La prise concomitante d'antiacides n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du pantoprazole sodique.

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

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

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

Rilpivirine

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

Atazanavir

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

Nelfinavir

L'administration concomitante de Pantoprazole pour injection avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec le nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la Cmax 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^{MD}).

Saquinavir

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture n'influe pas sur la pharmacocinétique (ASC et Cmax) du pantoprazole sodique.

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Des résultats faussement positifs obtenus lors d'analyses d'urine effectuées pour le dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) ont été signalés chez des patients recevant la plupart des IPP, y compris le pantoprazole. Dans une certaine mesure, on a observé une activité hétérosécifique des IPP lors du dépistage du THC effectué à l'aide de l'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 antisécrotoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par le Pantoprazole pour injection doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Propriétés pharmacodynamiques).

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Des études cliniques portant sur l'administration intraveineuse (i.v.) et orale du pantoprazole sodique ont révélé que ce dernier inhibait la sécrétion de l'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. Avec l'administration orale quotidienne de 40 mg, l'inhibition était de 51 % le jour 1 et de 85 % le jour 7. Aux jours 1 et 7, l'acidité basale de 24 heures a été réduite respectivement de 37 et 98 %.

Propriétés pharmacodynamiques

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

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

métabolisme, Interférence avec les tests de laboratoire).

10.3 Pharmacocinétique

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

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

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

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

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

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

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

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

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les informations ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

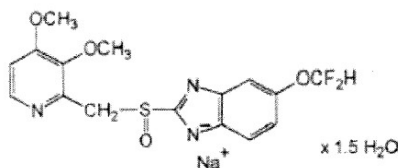
Nom propre : pantoprazole sodique

Nom chimique : sesquihydrate sodique de [5-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)-méthyl]-sulfinyl]-1 H-benzimidazole

Formule moléculaire : Racémique $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \times 1.5H_2O$

Masse moléculaire relative : 432,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche à blanc cassé.

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

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

pKa : 3,94 pyridine;
8,23 benzimidazole

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

14. ESSAIS CLINIQUES

Patients atteints de RGO

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

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

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

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

Patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

Deux études ont été menées pour évaluer les effets pharmacodynamiques du pantoprazole pour injection administré pendant 6 jours à des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison (avec ou sans adénomatose polyendocrinienne de type I). Dans l'une de ces études menée chez 21 patients, un traitement initial par pantoprazole pour injection a abaissé le

débit d'acide à la valeur cible (≤ 10 mEq/h ou ≤ 5 mEq/h chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale) chez tous les patients et a nettement diminué la concentration d'acide et le volume des sécrétions gastriques. Les valeurs cibles ont été atteintes dès la première heure d'administration du médicament.

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

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë chez la souris ont révélé que les valeurs de la dose létale moyenne (DL₅₀) du pantoprazole se situaient aux environs de 390 mg/kg de poids corporel pour l'administration par voie intraveineuse et autour de 700 mg/kg de poids corporel pour l'administration par voie orale.

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

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur le B8810-044, le principal produit de dégradation du pantoprazole. Les valeurs approximatives de la DL₅₀ chez la souris (119 à 167 mg/kg) et chez le rat (73 à 82 mg/kg) étaient inférieures à celles du pantoprazole lui-même après l'injection intraveineuse, mais les symptômes toxiques s'apparentaient à ceux observés

pour le médicament. On a aussi effectué une étude chez le rat sur l'administration de doses répétées de ce produit de dégradation par voie intraveineuse pendant 4 semaines. On a administré 5 et 25 mg de B8810-044/kg à des rats, tandis qu'on administrait 25 mg/kg de pantoprazole à un groupe témoin. On a observé des fibrillations musculaires immédiatement après avoir injecté 25 mg/kg de produit de dégradation aux rats, mais ces symptômes étaient absents chez les animaux traités par pantoprazole. Les composés se sont, par ailleurs, révélés comparables à tous les autres niveaux.

Tableau 3 : Études de la toxicité aiguë du pantoprazole

ESPÈCES	SEXE	VOIE	DL50* approx. (mg/kg)
Souris	M	orale	> 1 000
	F	orale	747
Souris	M	orale	399
	F	orale	395
Rat	M	orale	1 343
	F	orale	1 037
Rat	M	intraveineuse	330
	F	intraveineuse	343
Chien	M/F	orale	300 – 1 000**
	M/F	intraveineuse	150 – 300

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

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

On a observé des symptômes semblables après l'administration de doses létales par voie orale ou intraveineuse chez le rat ou chez la souris; les animaux étaient moins actifs et atteints d'ataxie, d'hypothermie et de prostration. Les animaux qui ont survécu se sont rétablis sans incident. Chez des chiens ayant reçu des doses létales par voie orale, on a observé des cas de ptialisme, de tremblements, de léthargie, de prostration et de coma, avant que la mort ne s'ensuive le lendemain. Lors de l'administration de doses sublétales par voies orale et intraveineuse, on a constaté de l'ataxie, des tremblements et un décubitus ventral, mais les survivants se sont rapidement rétablis et semblaient tout à fait normaux à la fin de la période d'observation de 2 semaines.

Tolérance locale :

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

Toxicité chronique

Les doses quotidiennes de pantoprazole administrées par voie orale aux rats SD dans les

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

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

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

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

métabolisent les médicaments, au même titre que chez le rat.

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

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

Au cours des études chez le chien, les doses de pantoprazole, administrées par voie orale, égales ou supérieures à 15 mg/kg, ont provoqué de l'œdème pulmonaire transitoire chez un pourcentage de chiens naïfs au traitement durant la première semaine d'administration du médicament. L'œdème pulmonaire a causé la mort de quelques chiens à la suite de l'administration répétée, par voie orale, de doses égales ou supérieures à 15 mg/kg. Tout semble indiquer que la toxicité pulmonaire est attribuable à un métabolite du thiol qu'on ne retrouve pas chez l'humain. On n'a observé aucune manifestation d'œdème pulmonaire chez les chiens auxquels on a administré par voie orale la dose de 7,5 mg/kg, ou lorsqu'on leur a administré quotidiennement la dose de 60 mg/kg par voie orale pendant une période de 6 ou 12 mois après avoir progressivement augmenté la dose pendant une semaine.

Cancérogénicité

Trois études sur la cancérogénicité du produit ont été réalisées.

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

des doses de 5, 25 et 150 mg/kg/jour.

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

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

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

L'étude microscopique de tissus du rat (première étude sur le pouvoir cancérogène) et de la souris a mis en évidence un accroissement du nombre de tumeurs hépatiques. L'étude chez le rat a démontré une augmentation de la fréquence de manifestation de tumeurs bénignes chez les groupes recevant 50 et 200 mg/kg, ainsi que de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles du groupe à 200 mg/kg. Il y avait une fréquence légèrement plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles dans le groupe à 150 mg/kg que dans l'un ou l'autre des 2 groupes témoins. D'autres transformations de la morphologie hépatique ont aussi été décelées. La fréquence et la gravité de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire ont augmenté avec

des doses plus élevées, et la nécrose hépatocellulaire s'est accrue avec l'administration de la dose la plus élevée pendant les études sur le rat et la souris. Les tumeurs hépatocellulaires sont courantes chez les souris et la fréquence observée chez le groupe de femelles à 150 mg/kg ne dépassait pas la fréquence observée chez les témoins historiques de cette souche de souris. La fréquence des tumeurs hépatiques chez les rats ayant reçu un traitement à 50 mg/kg et chez les rats mâles ayant reçu un traitement à 200 mg/kg était aussi dans les limites observées chez les témoins historiques du rat. Ces tumeurs sont apparues tard durant la vie des animaux et la plupart étaient bénignes. Le mécanisme non génotoxique de la constitution de tumeurs hépatiques chez les rongeurs après des traitements prolongés au pantoprazole est associé à l'induction enzymatique menant à l'hépatomégalie et l'hypertrophie centrolobulaire et est caractérisé par l'induction tumorale de faible fréquence uniquement à des doses élevées. Étant donné que le pantoprazole agit de façon semblable au phénobarbital, en provoquant de l'hypertrophie centrolobulaire hépatocytaire et de l'induction enzymatique dans les études de courte durée, il est probable que le mécanisme d'action pour l'induction de tumeurs hépatiques observé dans les études prolongées chez les rongeurs soit aussi identique. La présence de tumeurs hépatocellulaires chez des rongeurs exposés à des concentrations élevées de pantoprazole n'indique pas de risque de pouvoir cancérogène chez l'humain.

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

Les tumeurs provoquées par le pantoprazole chez le rat et la souris étaient le résultat de mécanismes non génotoxiques non pertinents chez l'humain. Les tumeurs furent provoquées chez les rongeurs à des doses qui les ont soumis à des expositions plus élevées que lors d'une utilisation thérapeutique chez l'humain. D'après les données cinétiques, les rats qui ont reçu 200 mg/kg de pantoprazole étaient soumis à une exposition 22,5 fois plus élevée que celle observée chez les personnes qui reçoivent des doses orales de 40 mg. Chez des souris ayant reçu la dose de 150 mg/kg, l'exposition au pantoprazole était 2,5 fois plus élevée que celle observée chez l'humain.

Mutagénicité

Le pantoprazole a fait l'objet de plusieurs études sur le pouvoir mutagène : le pantoprazole s'est avéré négatif lors du test d'Ames, lors d'une bioanalyse *in vivo* des anomalies

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

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

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

Reproduction et tératologie

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

Chez les rats mâles, le traitement par pantoprazole à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg *per voie* pendant 127 jours n'a pas affecté la fécondité. Chez la rate gravide, le traitement a provoqué des effets fœtotoxiques reliés à la dose : augmentation des décès prénataux et postnataux (450 mg/kg/jour), diminution du poids du fœtus et retard de l'ossification squelettique (150 mg/kg/jour), et réduction du poids du raton (15 mg/kg/jour). La toxicité d'une dose élevée de pantoprazole pour la mère ou le passage transplacentaire du pantoprazole, ou les deux, pourraient expliquer ces résultats.

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PANTO^{MD} IV, 40 mg de poudre lyophilisée / fiole, numéro d'homologation : 213785, Monographie de produit, Takeda Canada Inc. 26 mars 2018.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rPantoprazole pour injection

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

Pourquoi le Pantoprazole pour injection est-il utilisé?

Le Pantoprazole pour injection est utilisé chez les adultes pour traiter :

- **Œsophagite par reflux** : Inflammation causée par l'acide qui remonte de l'estomac vers la gorge (œsophage).
Il s'agit d'une grave forme de brûlures d'estomac.
- **Troubles d'hypersécrétion pathologiques liés au syndrome de Zollinger-Ellison** :
Il s'agit de troubles qui amènent l'estomac à produire de trop grandes quantités d'acide.

Le Pantoprazole pour injection est donné :

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

Comment le Pantoprazole pour injection agit-il?

Le Pantoprazole pour injection est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Il aide à réduire la quantité d'acide produite par votre estomac.

Quels sont les ingrédients du Pantoprazole pour injection?

Ingrédients médicinaux : pantoprazole sodique sesquihydraté.

Ingrédients non médicinaux : édétate tétrasodique, mannitol, trométhamine et eau pour injection.

Le Pantoprazole pour injection est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

N'utilisez pas le Pantoprazole pour injection si :

- vous êtes allergique au pantoprazole, aux benzimidazoles substitués ou à tout ingrédient du Pantoprazole pour injection.

- vous prenez de la rilpivirine (un médicament utilisé pour traiter le VIH).

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

- avez ou pensez avoir un ulcère gastrique (lésion sur la paroi de l'estomac).
- avez ou avez eu des fractures liées à une faible densité osseuse (ostéoporose).
- avez des problèmes de foie.
- avez des problèmes rénaux.
- avez ou avez eu des problèmes avec la quantité de zinc dans votre sang. Votre professionnel de la santé peut compléter votre traitement par des suppléments de zinc.
- êtes enceinte ou envisager de le devenir.
- allaitez ou avec l'intention d'allaiter. Le pantoprazole a été détecté dans le lait maternel humain.
- prenez d'autres produits contenant de l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA).
- prenez des médicaments susceptibles de provoquer une baisse du taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie), comme la digoxine.
- prenez de l'atazanavir, du nelfinavir, du saquinavir et du ritonavir (médicaments utilisés contre les rétrovirus).

Autres mises en garde à connaître :

La prise d'IPP tels que le Pantoprazole pour injection peut entraîner les problèmes suivants :

- **Fractures osseuses** : Un traitement par IPP pendant de longues périodes peut augmenter votre risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ces risques à votre professionnel de la santé.
- **Faible taux de magnésium** : La prise d'un IPP pendant plus de trois mois peut entraîner une hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans le sang). Cela peut occasionner des crampes musculaires, des spasmes, des tremblements, des arythmies (rythme cardiaque anormal) et des convulsions. Votre professionnel de santé surveillera votre taux de magnésium et pourra décider d'interrompre votre traitement par IPP.
- **Absorption de la vitamine B12** : Les IPP peuvent nuire à l'absorption de la vitamine B12 provenant de votre alimentation. Cela peut entraîner une carence en vitamine B12 dans votre organisme. Parlez de ce risque à votre professionnel de la santé.
- **Cancer** : Le traitement par IPP pendant de longues périodes peut provoquer un cancer de l'estomac, du foie et de la thyroïde. Votre professionnel de santé vous surveillera pour détecter les signes et symptômes de cancer.

- **Troubles gastro-intestinaux :** Le traitement par IPP peut augmenter la quantité de bactéries dans les voies digestives. Cela peut augmenter votre risque d'infections gastro-intestinales telles que *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*. Votre professionnel de la santé évaluera votre état de santé avant et pendant le traitement par le Pantoprazole pour injection.
- **Troubles immunitaires :** Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE) ont été signalés lors de l'utilisation des IPP. Il s'agit d'une maladie qui provoque des éruptions cutanées non cicatrisantes ou des coupures qui s'aggravent avec l'exposition au soleil. Si vous remarquez des lésions, en particulier sur les régions de la peau exposées au soleil, informez-en immédiatement votre professionnel de santé.

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Surveillance et tests de laboratoire :

- Votre professionnel de santé surveillera votre état de santé avant et pendant le traitement. Cela lui permettra de savoir comment le Pantoprazole pour injection agit dans votre cas.
- Le Pantoprazole pour injection peut entraîner des résultats de tests sanguins anormaux (p. ex., la chromogranine A). Votre professionnel de la santé peut arrêter le traitement par le Pantoprazole pour injection avant d'effectuer des tests sanguins particuliers.

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

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

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole.
- les médicaments utilisés pour prévenir la coagulation du sang tels que la warfarine.
- les médicaments utilisés pour traiter le VIH tels que l'atazanavir, le nelfinavir, le saquinavir et le ritonavir.
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer tels que le méthotrexate et l'erlotinib.

Comment prendre le Pantoprazole pour injection :

- Votre professionnel de santé préparera et vous donnera le Pantoprazole pour injection.
- Votre professionnel de santé peut vous faire passer aux comprimés de pantoprazole sodique. Il pourra le faire dès que vous pouvez à nouveau prendre des médicaments par voie orale.

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose et de la durée de votre traitement par le Pantoprazole

pour injection.

Les doses recommandées sont les suivantes :

Affection	Dose pour adultes	Fréquence
Œsophagite par reflux.	40 mg	1 fois par jour
Troubles d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison.	80 mg	Toutes les 12 heures

Surdosage :

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

Dose oubliée :

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

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

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

Les effets secondaires incluent :

- maux de tête;
- diarrhée;
- nausées, vomissements;
- sensations inconfortables au niveau de l'estomac;
- enflure ou ecchymose (bleus) au point d'injection;
- démangeaisons;
- éruptions cutanées.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Discutez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, sensation de malaise et vomissements, urticaire ou éruption cutanée (exanthème), démangeaisons intenses de la peau (prurit), gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			
RARE			
Problèmes oculaires : troubles de la vision, vision floue, perte de la vision d'un œil, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur des yeux, gonflement et démangeaisons des paupières, diminution de la netteté de la vision, irritation des yeux ou veines oculaires obstruées.			√
TRÈS RARE			
Problèmes du foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle ou fatigue inhabituelle.			√
Réactions cutanées graves : éruption cutanée, dermatite, démangeaisons (prurit), urticaire, desquamation de la peau ou ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Discutez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Atrophie musculaire.			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i>. (inflammation des intestins) : diarrhée persistante sévère, douleur ou une sensibilité abdominale, nausées et vomissements, fièvre.			√

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet du Pantoprazole pour injection :

- communiquer avec votre professionnel de la santé.
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant <http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>, ou téléphoner au 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

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

Dernière révision : 11 mai 2021