

## **Pantoprazole** pour injection

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intra-veineuse	Poudre lyophilisée pour injection/40 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique)	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

#### Gériatrie (> 65 ans) :

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

#### Pédiatrie :

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

### CONTRE-INDICATIONS

Le Pantoprazole pour injection est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité au pantoprazole sodique ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour connaître la liste complète des ingrédients, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

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

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

En présence de tout symptôme alarmant (p. ex., perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie, anémie ou 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.

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

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.

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

### 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 carcinoides 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 carcinoides 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 la section **TOXICOLOGIE** de la monographie du produit.)

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

### Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

### Fonction rénale

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

### Populations particulières

#### Femmes enceintes :

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

#### Femmes qui allaitent :

On dispose de données limitées concernant l'administration du pantoprazole chez les femmes qui allaitent. L'excrétion du pantoprazole dans le lait humain a été détectée dans une étude menée auprès d'une seule mère qui allaitait, après l'administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg. Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole est excrété dans le lait maternel. Puisqu'on ignore quelle est la portée clinique de cette observation, il ne faut pas prescrire le pantoprazole sodique aux femmes qui allaitent à moins que les bienfaits d'un tel traitement l'emportent sur les risques encourus par l'enfant.

#### Pédiatrie :

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

#### Gériatrie (> 65 ans) :

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

### Surveillance et épreuves de laboratoire

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

### EFFETS INDÉSIRABLES

#### Aperçu des effets indésirables au médicament

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

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

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

Dans quatre études cliniques contrôlées menées chez 407 patients atteints d'œsophagite par reflux qui ont reçu du pantoprazole sodique par voie i.v. (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 i.v. 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 i.v. d'une dose quotidienne de 40 mg de pantoprazole sodique (5 - 7 jours) ne pouvant être exclu] signalés dans 4 études cliniques contrôlées (n = 407)**

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

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

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

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

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

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

Néphrite interstitielle; syndrome de Stevens-Johnson; érythème polymorphe; épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell); photosensibilité; hyponatrémie; 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; pancytopenie; troubles de la parole; élévation de la créatine phosphokinase; rhabdomyolyse; acouphènes.

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

Courant : thrombophlébite au point d'injection.

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

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

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le pantoprazole sodique subit un important métabolisme hépatique par le biais d'une oxydation à médiation par le cytochrome P450 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). Il a été démontré chez des volontaires en bonne santé que l'administration de 300 mg d'atazanavir ou de 100 mg de ritonavir conjointement avec de l'oméprazole (40 mg une fois par jour), tout comme l'administration de 400 mg d'atazanavir conjointement avec du lansoprazole (60 mg en une dose unique) donnent lieu à une diminution considérable de la biodisponibilité de l'atazanavir. L'absorption de l'atazanavir étant pH-dépendante, tous les IPP, y compris le pantoprazole, ne devraient donc pas être administrés en même temps que l'atazanavir. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

### **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 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.

### **Interactions médicament-aliment**

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

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

#### **(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.

#### **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.

#### 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 %.

#### SURDOSAGE

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.

Le traitement d'un surdosage doit être axé sur le soutien et les symptômes. L'hémodialyse n'élimine pas le pantoprazole sodique administré.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

##### Mode d'action

Le Pantoprazole pour injection est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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 aux niveaux des récepteurs, il peut inhiber la sécrétion acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine).

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

##### Pharmacodynamique

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

##### Pharmacocinétique

**Absorption :** Le pantoprazole sodique est absorbé rapidement suivant l'administration d'un comprimé entéro-soluble à 40 mg. La biodisponibilité du pantoprazole pris par voie orale est de 77 % par rapport à celle de la forme i.v. du médicament et elle ne change pas après des prises multiples. Après la prise d'un comprimé à 40 mg, la C<sub>max</sub> est d'environ 2,5 µg/mL et le t<sub>max</sub>, de 2 à 3 heures. L'ASC est d'environ 5 µg.h/mL. La consommation concomitante de nourriture est sans effet sur l'ASC (biodisponibilité) et la C<sub>max</sub> 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 i.v. ou orale, l'ASC du pantoprazole était similaire à celle obtenue après une dose unique.

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

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

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

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

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

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

#### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 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.

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'en existe aucune.

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

Le Pantoprazole pour injection (pantoprazole sodique) est présenté en fioles de 10 mL renfermant 40 mg de pantoprazole (42,3 mg de pantoprazole sodique) sous forme de poudre lyophilisée. Présenté en boîtes de 1 fiole.

Ingrédients non médicinaux : édétate tétrasodique, mannitol et trométhamine.

**PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.**  
Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724