

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-SUCRALFATE (comprimés de sucralfate, USP)

1 g

Agent cytoprotecteur gastroduodéal

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 9 juin 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 147748

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTEVA-SUCRALFATE
(comprimés de sucralfate, USP)

1 g

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Agent cytoprotecteur gastroduodéal

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) exerce une action cytoprotectrice gastrique généralisée en favorisant le déclenchement des mécanismes de défense naturels de la muqueuse. Les études menées chez l'animal ainsi que les essais cliniques menés chez l'homme montrent que le sucralfate protège la muqueuse gastrique contre divers irritants comme l'alcool, l'AAS, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium ou le taurocholate de sodium. De plus, il a également été montré que le sucralfate possède une plus grande affinité pour la muqueuse gastrique ou duodénale ulcérée que pour la muqueuse non ulcérée.

Le sucralfate produit une barrière adhérente cytoprotectrice, au siège de l'ulcère, ce qui protège celui-ci contre les effets ulcérogènes possibles de l'acide, de la pepsine et de la bile. La barrière formée par le complexe sucralfate-protéines bloque la diffusion de l'acide. En outre, des éléments de preuves indiquent que le sucralfate se lie aussi directement à la pepsine et à la bile.

L'action du sucralfate n'est pas générale, car après administration par voie orale, le médicament n'est absorbé qu'en quantités minimales dans le tractus gastro-intestinal, lesquelles sont excrétées principalement dans l'urine.

Chaque gramme de sucralfate contient environ 200 mg d'aluminium. L'aluminium étant susceptible de se dissocier de la molécule à faible pH, on peut s'attendre à ce qu'il y ait libération de cet élément dans l'estomac. Cependant, en l'absence de lésions, l'aluminium est peu absorbé dans le tractus gastro-intestinal. L'administration de 1 g de sucralfate quatre fois par jour à des sujets présentant une fonction rénale normale entraîne une absorption d'environ 0,001 % à 0,017 % de l'aluminium contenu dans le sucralfate, lequel est ensuite éliminé dans l'urine. La charge en aluminium à laquelle donne lieu l'administration d'une dose quotidienne de 4 g se situe entre 0,008 et 0,136 mg. Les sujets qui jouissent d'une fonction rénale normale éliminent l'aluminium absorbé et peuvent réagir à une augmentation de la charge en aluminium par une hausse de l'élimination urinaire. Ces valeurs ont été déterminées chez des sujets dont la muqueuse gastro-intestinale était intacte, mais d'après les données dont on dispose à l'heure actuelle, rien n'indique que l'absorption de l'aluminium serait différente en cas d'ulcération de la muqueuse gastro-intestinale.

Il a été démontré de façon expérimentale que le sucralfate n'est pas un antiacide.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) est indiqué pour le traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique bénin. TEVA-SUCRALFATE est également indiqué pour la prophylaxie de la récurrence de l'ulcère duodéal.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe pas de contre-indication connue à l'emploi du sucralfate. Cependant, s'il envisage l'emploi de TEVA-SUCRALFATE chez une femme enceinte, un enfant ou une patiente en âge de procréer, le médecin est encouragé à consulter la section MISES EN GARDE.

MISES EN GARDE

Emploi durant la grossesse : Compte tenu de l'absence d'expérience sur l'emploi du sucralfate chez les femmes enceintes à ce jour, TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) ne doit pas être utilisé durant la grossesse ou l'allaitement, pas plus qu'il ne doit être administré aux femmes en âge de procréer, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages prévus l'emportent sur les risques.

Emploi chez les enfants : L'expérience clinique étant limitée chez les enfants, on ne peut recommander l'utilisation de TEVA-SUCRALFATE chez les moins de 18 ans, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages prévus l'emportent sur les risques.

PRÉCAUTIONS

Étant donné que la réponse symptomatique à TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) n'exclut pas pour autant la possibilité d'un cancer gastrique, il est important de poser un diagnostic adéquat.

Interactions médicamenteuses

Le sucralfate ne doit pas être pris dans les 30 minutes qui précèdent ou qui suivent l'administration d'un antiacide, car la variation du pH gastrique peut entraîner une diminution de la liaison du sucralfate à la muqueuse gastroduodénale.

D'après les études menées chez l'animal, l'administration concomitante de sucralfate et de tétracycline, de phénytoïne ou de cimétidine entraîne une réduction statistiquement significative de la biodisponibilité de ces agents. Chez l'homme cependant, l'absorption de la cimétidine n'est pas réduite. L'administration concomitante de sucralfate chez des sujets en bonne santé réduit l'ASC moyenne de la digoxine d'environ 19 %. La biodisponibilité de l'AAS et de l'ibuprofène ne subit cependant aucune variation si le sucralfate est administré respectivement 30 et 60 minutes avant ces deux agents.

Apparemment, ces interactions ne touchent pas l'organisme dans sa totalité et résultent de la liaison, dans le tractus gastro-intestinal, du sucralfate à l'agent administré en concomitance. Dans tous les cas, la biodisponibilité a été complètement rétablie lorsqu'un intervalle de deux heures entre l'administration du sucralfate et celle des autres agents a été respecté. À ce titre, on recommande de séparer l'administration de tout médicament de celle du sucralfate et de prendre en considération les répercussions cliniques possibles de ces interactions.

Il est possible que l'ulcère gastrique ou duodénal récidive après un traitement fructueux par le sucralfate. En effet, bien qu'un tel traitement puisse produire une guérison complète de l'ulcère, on ne peut s'attendre à une modification de la cause sous-jacente de la maladie ulcéreuse.

Insuffisance rénale chronique

Patients dialysés : Le sucralfate doit être employé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. L'administration de sucralfate par voie orale entraîne l'absorption de petites quantités d'aluminium dans le tractus gastro-intestinal (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les données dont on dispose à l'heure actuelle indiquent que l'élimination urinaire de l'aluminium est adéquate chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui reçoivent du sucralfate aux doses recommandées. Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou dialysés, l'élimination de l'aluminium absorbé est perturbée, et l'on sait que cet élément s'accumule dans le sérum et les tissus de ces derniers. Les patients sous dialyse sont particulièrement exposés, car étant donné qu'il se lie aux protéines plasmatiques (à l'albumine et à la transferrine surtout), l'aluminium ne traverse pas les membranes des hémodialyseurs.

Des cas d'intoxication par l'aluminium (encéphalopathie et ostéopathie aluminique) ont été associés à l'administration de sucralfate ou d'autres sources d'aluminium chez des insuffisants rénaux sous dialyse. On doit donc prendre en considération la charge quotidienne totale en aluminium avant d'administrer du sucralfate en association avec d'autres médicaments contenant de l'aluminium, comme certains antiacides.

Patients non dialysés : Au cours d'une étude menée chez six insuffisants rénaux chroniques non dialysés dont le taux de filtration glomérulaire équivalait à environ 10 % à 40 % de la normale, l'administration de 1 g de sucralfate 4 fois par jour pendant 3 semaines a entraîné une augmentation de la concentration sérique d'aluminium, qui, de 3 µg/L avant le traitement, a plafonné à environ 23 µg/L au bout d'une semaine de traitement. La clairance rénale de l'aluminium a augmenté avec la hausse des taux sériques et est retournée aux valeurs de départ dans les deux semaines qui ont suivi l'interruption du traitement par le sucralfate, tout comme les concentrations sériques d'aluminium. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez ces patients.

Ces données montrent que l'élimination de l'aluminium absorbé pouvant être perturbée chez les insuffisants rénaux non dialysés, l'administration de sucralfate doit être laissée à la discrétion du médecin chez ces sujets.

EFFETS INDÉSIRABLES

Très peu d'effets indésirables ont été signalés avec le sucralfate, et les réactions associées à ce médicament ont généralement été légères et n'ont que rarement commandé l'arrêt du traitement.

L'effet secondaire observé le plus fréquemment est la constipation, qui a été signalée par 1,4 % à 2,6 % des patients traités par le sucralfate.

Les autres effets indésirables ayant été signalés avec le sucralfate comprennent la diarrhée, les nausées, les vomissements, la flatulence, des malaises gastriques, l'indigestion, la sécheresse buccale, des éruptions cutanées, le prurit, de la dorsalgie, des étourdissements, des céphalées, la somnolence et le vertige.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a jamais été observé avec le sucralfate. Il semble du reste que cette possibilité soit peu probable, car même avec des doses allant jusqu'à 12 g/kg, il n'a pas été possible de déterminer la dose mortelle chez divers animaux.

Il y a de fortes chances que le surdosage, le cas échéant, entraîne des symptômes semblables à ceux qui sont décrits dans la section EFFETS INDÉSIRABLES, comme la constipation. En pareil cas, il serait indiqué d'administrer un traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique non malin

Chez l'adulte, la dose recommandée pour le traitement par voie orale de l'ulcère gastrique non malin et de l'ulcère duodéal est d'un comprimé de 1 g quatre fois par jour, une heure avant les repas et au coucher. TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) doit être pris à jeun de préférence. Pour le traitement de l'ulcère duodéal, TEVA-SUCRALFATE peut également être administré, à jeun, à raison de deux comprimés de 1 g deux fois par jour, au lever et au coucher.

Des antiacides peuvent également être administrés en concomitance, afin de soulager la douleur, mais à condition que ce soit une demi-heure avant ou après la prise du sucralfate.

Bien que la cicatrisation s'observe souvent après deux à quatre semaines dans les cas d'ulcère duodéal, le traitement devrait être poursuivi pendant huit à douze semaines, à moins que la guérison n'ait été confirmée par radiographie ou endoscopie.

Dans les cas d'ulcère gastrique non malin, un autre traitement doit être envisagé si aucune amélioration objective n'est observée après six semaines de traitement. Il peut cependant être nécessaire de poursuivre le traitement pendant une plus longue période dans le cas des patients ayant un ulcère gastrique important qui semble évoluer vers une cicatrisation progressive.

Prophylaxie de l'ulcère duodéal

La dose recommandée pour la prophylaxie de la récurrence de l'ulcère duodénal est de 1 comprimé de 1 g deux fois par jour, administré à jeun. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à un an durant.

Compte tenu du risque d'accumulation d'aluminium chez les insuffisants rénaux chroniques sous dialyse, la durée du traitement continu doit être déterminée par une évaluation périodique des concentrations sériques d'aluminium chez ces patients (voir PRÉCAUTIONS). D'après la documentation médicale actuelle, il y a lieu de surveiller attentivement l'apparition de tout symptôme d'intoxication par l'aluminium chez les patients dont les concentrations sériques avoisinent les 100 µg/L et d'interrompre le traitement si de tels symptômes se manifestent.

Rien n'indique que les insuffisants rénaux chroniques qui peuvent se passer de dialyse soient exposés à l'intoxication aluminique en cas d'administration de sucralfate aux doses recommandées. La durée du traitement doit être laissée à la discrétion du médecin (voir PRÉCAUTIONS).

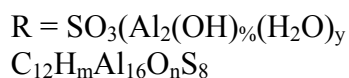
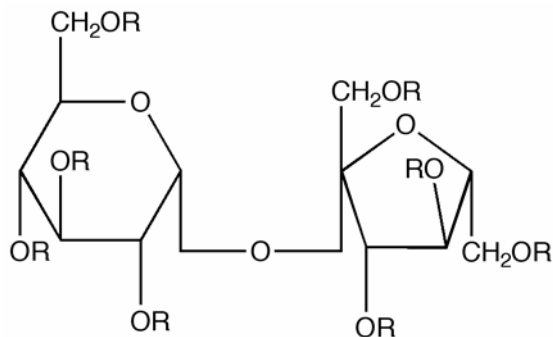
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination courante : Sucralfate

Dénomination systématique : Complexe d'aluminium et de β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranoside octakis (hydrogénosulfate)

Formule développée :



Formule brute :

Description :

Le sucralfate est un sel d'aluminium d'un disaccharide sulfaté. Le sucralfate se présente sous forme de poudre blanchâtre ou blanche amorphe et inodore, soluble dans l'acide chlorhydrique et dans l'hydroxyde de sodium dilués, mais pratiquement insoluble dans l'eau, l'eau bouillante, l'éthanol ou le chloroforme. pH : 5 – 6.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Conserver les doses unitaires à l'abri de l'humidité, entre 15 °C et 25 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) est offert sous forme de comprimés biconvexes, blancs, en forme de capsule, unis d'un côté et portant de l'autre l'inscription **ново** à l'intérieur d'une bordure surélevée. Chaque comprimé renferme 1 g de sucralfate.

Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés ainsi qu'en boîtes de 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

Le sucralfate produit plusieurs changements morphologiques et fonctionnels distincts dans la muqueuse gastrique normale, ses effets agissant notamment sur la libération du mucus, le transport des ions et la libération des prostaglandines luminales, laquelle subit une augmentation. Plusieurs études ont en effet montré que le sucralfate peut faire augmenter la synthèse et la libération de la prostaglandine E₂ par la muqueuse, ce qui pourrait expliquer en partie ses propriétés cytoprotectrices.

Les polysaccharides sulfatés possèdent une action inhibitrice sur l'activité protéolytique de la pepsine et un effet prophylactique contre l'ulcère gastroduodénal expérimental. Le sucralfate est un disaccharide sulfaté possédant une action anti-pepsine et anti-ulcéreuse marquée.

Contrairement aux saccharides de plus haut degré de polymérisation, le sucralfate est dénué de toute activité anticoagulante. L'activité anti-ulcérogène du disaccharide est plus prononcée avec le sel aluminique. Le sucralfate ne possède apparemment pas d'effet sur la fonction cardiovasculaire, le système nerveux central, l'hématopoïèse ou les facteurs de la coagulation.

Activité anti-ulcérogène

Dans les études menées chez le rat, l'administration d'une dose unique de 150 à 250 mg/kg de sucralfate a entraîné une réduction de la fréquence et de la taille des lésions ulcéreuses provoquées par la ligature du pylore. Un degré de protection semblable a été obtenu par l'administration d'une dose unique de 200 à 2000 mg/kg dans d'autres études utilisant comme modèle l'ulcère de contrainte ou l'ulcère de stress chez le rat. Le médicament s'est en outre révélé efficace pour réduire le nombre de foyers hémorragiques.

La capacité du sucralfate (1000 mg/kg) à favoriser la régénération de la muqueuse a été démontrée dans un modèle d'ulcère provoqué par thermocautérisation chez le rat. Il a également été observé que le sucralfate prévient la digestion *in vitro* de la muqueuse gastrique par le suc gastrique.

Le sucralfate, a-t-on rapporté, favorise la régénération de la muqueuse dans le modèle d'ulcère provoqué par clampage et administration de cortisone chez le rat. En effet, par comparaison avec les effets observés chez les animaux témoins, l'administration de cet agent a été associée à un accroissement de 161 % de l'indice de cicatrisation mesuré par le degré de contraction de l'ulcère, à une hausse de 132 % de l'indice de régénération de la muqueuse et à une augmentation de 100 % de la croissance des fibres de collagène.

D'autres expériences ont été effectuées chez le rat, dans lesquelles l'ulcère a été provoqué par l'administration d'acide acétique, de prednisolone ou de réserpine, ou encore par la ligature du pylore ou la contrainte. Dans le cas des ulcères provoqués par l'acide acétique, l'administration de 500 mg/kg/jour de sucralfate a entraîné une réduction significative d'environ 44 % de l'indice d'ulcération, d'après la mesure de la surface de l'ulcère. De semblables résultats ont été obtenus dans le cas des ulcères de contrainte et, dans celui des ulcères provoqués par la prednisolone ou la réserpine, l'administration de doses de 500 mg/kg et de 1000 mg/kg de sucralfate a produit une réduction respective d'au moins 53 % et 84 % l'indice d'ulcération, calculée d'après le nombre

de rats présentant des ulcères, le nombre total d'ulcères et enfin leur gravité. Dans le cas des ulcères consécutifs à la ligature du pylore, l'indice d'ulcération a également accusé une diminution significative.

Dans le cas des ulcères provoqués par injection d'histamine chez le cobaye, l'administration de 1000 mg/kg et de 2000 mg/kg de sucralfate a réduit l'incidence d'ulcères gastriques d'environ 90 %. Un effet similaire a été observé dans le cas des lésions duodénales.

Les résultats d'études *in vivo* et *in vitro* montrent que le sucralfate produit, au siège de l'ulcère, une barrière adhérente et cytoprotectrice qui résiste à la dégradation par l'acide et la pepsine.

La capacité de liaison du sucralfate à la muqueuse a été démontrée chez des rats présentant des ulcères provoqués expérimentalement. Les animaux ont reçu une dose unique de sucralfate, après quoi les organes ulcérés ont été excisés et lavés avec un composé fluorescent qui se fixe au sucralfate. Cette expérience a permis de constater que le sucralfate possède une affinité pour les zones d'ulcération, ce qui corrobore l'affirmation selon laquelle le sucralfate se lie à la muqueuse.

L'affinité du sucralfate pour le siège de l'ulcère a également été démontrée dans une étude menée chez des patients devant subir une résection de l'estomac. Chaque patient a reçu la même dose quotidienne de sucralfate, mais l'intervalle entre la dernière dose et l'opération était variable (2 à 16 heures). Quel qu'ait été l'intervalle cependant, la concentration de sucralfate dans les cratères ulcéreux était plus élevée que celle observée dans les prélèvements de la muqueuse normale effectués chez un même patient.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le sucralfate possède une activité contre la pepsine.

Dans des études *in vitro*, le sucralfate a produit une diminution de l'activité de la pepsine contenue dans le suc gastrique, une réduction de l'acidité totale et enfin une augmentation du pH du suc gastrique chez des rats présentant un ulcère provoqué par la ligature du pylore.

Les effets du sucralfate sur l'activité de la pepsine ont été suivis pendant 30 minutes chez des patients ulcéreux. Ainsi l'administration de doses de sucralfate de 1, 1,5, 2, 2,5 et 3 g a-t-elle produit une diminution de l'activité de la pepsine de 32 %, 34 %, 44 % et 55 % respectivement.

On a montré, en employant une solution tamponnée d'acide glycocholique, que le sucralfate en suspension réduit *in vitro* la concentration des sels biliaires, la quantité maximale absorbée dans ces conditions étant d'environ 112 mg par gramme de sucralfate.

La capacité du sucralfate à bloquer la diffusion d'acide a été démontrée *in vitro* à l'aide d'une cellule de diffusion. Du sucralfate a été fixé à une pellicule d'albumine placée entre deux solutions d'acidité égale. Après augmentation de l'acidité de la solution du compartiment situé du côté du film recouvert de sucralfate, la diminution du pH de l'autre compartiment a accusé un certain retard. En fait, le délai écoulé avant que le pH ne se mette à diminuer avec le sucralfate était plus que deux fois plus élevé qu'avec l'albumine seule, et presque deux fois plus long qu'avec l'albumine associée à un antiacide.

La capacité du sucralfate à bloquer la diffusion de l'acide a été corroborée de plus belle par une autre étude clinique, dans laquelle on a mesuré la différence de potentiel transmural gastrique chez des volontaires sains après administration d'acide glycocholique ou après administration de sucralfate suivie d'acide glycocholique. La diminution de la différence de potentiel produite par l'administration de l'acide glycocholique était moins marquée chez les patients ayant reçu préalablement du sucralfate, ce qui indique un blocage partiel de la rétrodiffusion de l'acide.

Résultats cliniques

L'innocuité et l'efficacité des comprimés TEVA-SUCRALFATE (sucralfate) ont été comparées avec celles des comprimés Sulcrate[®] (sucralfate) de Nordic. Pour ce faire, on a réparti aléatoirement 115 patients souffrant de symptômes d'ulcère gastrique, duodénal ou gastroduodénal et présentant un cratère bénin à l'endoscopie dans deux groupes de traitement. Après un examen d'entrée, les patients admis dans l'étude ont reçu l'un ou l'autre agent par voie orale (moins de 24 heures avant l'endoscopie) quatre fois par jour, à jeun, soit une heure avant les repas ainsi qu'au coucher. Les patients ont été examinés de nouveau après 2 et 4 semaines de traitement. Les patients dont l'ulcère n'était toujours pas cicatrisé au bout de 4 semaines (d'après l'examen endoscopique) ont reçu pour consigne de poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires et de passer un dernier examen endoscopique après une période de traitement totale de 8 semaines.

Le critère d'efficacité primaire de cette étude a été défini comme étant la guérison de l'ulcère, confirmée définitivement par les résultats de l'endoscopie. La guérison comme telle a été définie comme étant une réépithélisation complète du plus gros cratère. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la fréquence des épisodes de douleur diurnes et nocturnes, l'intensité de chaque épisode, diurne ou nocturne, la durée de chaque épisode et la consommation quotidienne d'antiacides à l'étude.

Le tableau ci-après présente les taux de guérison calculés après 4 et 8 semaines, indépendamment des antécédents de tabagisme.

Type d'ulcère	Semaine 4		Semaine 8	
	Produit testé	Produit de référence	Produit testé	Produit de référence
Duodénal	63,04 %	56,25 %	81,82 %	84,09 %
Gastrique	36,36 %	60,00 %	54,55 %	80,00 %
Gastroduodénal	57,89 %	56,60 %	76,36 %	83,67 %

Il convient de remarquer que, dans le cas des ulcères gastriques, les taux de guérison ne sont basés que sur 16 patients. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le produit testé et le produit de référence quant au taux de guérison des ulcères de l'un ou l'autre type, non plus qu'en ce qui a trait à tous les autres critères d'efficacité secondaires.

L'évaluation des paramètres relatifs à l'innocuité n'a fait ressortir aucune différence significative entre les deux groupes de traitement et, exception faite de l'activité de la SGPT, aucun de ces paramètres n'a présenté de variation significative au fil du temps. Bien qu'avec le temps l'activité de la SGPT ait accusé une diminution significative dans les deux groupes de traitement, dans les

deux cas, elle se situait encore tout à fait dans les limites de la normale lors des 2^e, 4^e et 8^e semaines.

D'après les résultats de cette étude, on peut conclure qu'il n'existe pas de différence significative entre la préparation de sucralfate testée et la préparation de référence eu égard à l'efficacité et à l'innocuité de ces agents dans le traitement de l'ulcère duodénal ou gastrique aigus.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Sa DL₅₀ étant supérieure à 12 g/kg par voie orale, le sucralfate est considéré comme présentant une faible toxicité aiguë chez le rat. Compte tenu du fait que son absorption par voie orale est très faible, ce résultat n'a rien d'inattendu.

Toxicité chronique

Une étude d'une durée de six mois sur la toxicité orale de doses de sucralfate allant jusqu'à 4 g/kg/jour a été menée chez le rat. Une hyperplasie fibreuse dose-dépendante de la muqueuse et de la sous-muqueuse de l'estomac a été observée. Ont également été observées à la dose la plus élevée des modifications rénales décrites comme étant une dégénérescence ou une disparition des cellules de l'épithélium des tubules rénaux.

Chez des lapins ayant reçu des doses allant jusqu'à 1 g/kg/jour pendant un mois, un œdème de la muqueuse ainsi qu'une hémorragie du côlon et du rectum ont été observés, de même qu'une légère augmentation de selles sanguinolentes. Ont également été observées une légère augmentation du nombre de réticulocytes à la dose la plus élevée ainsi qu'une légère néphrose dose-dépendante, chez les femelles seulement.

La seule manifestation toxique associée au traitement observée dans une étude de 12 mois pendant lesquels des chiens ont reçu des doses orales allant jusqu'à 500 mg/kg/jour a été une vacuolisation spumeuse du cytoplasme des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux chez les animaux ayant reçu 250 ou 500 mg/kg/jour. Ces altérations ont rétrogradé dans les 7 jours suivant l'interruption du traitement et la fonction rénale n'en a pas été affectée.

Une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire a été observée chez les animaux des deux espèces ayant reçu 1 g/kg/jour (la dose maximale utilisée) dans le cadre d'une étude de 24 mois sur la toxicité orale du sucralfate menée chez la souris et le rat. Aucun signe de pouvoir tumorigène n'a été associé au médicament.

Reproduction et tératologie

Des essais ont été menés chez la souris, le rat et le lapin, vérifiant les trois segments des études sur la reproduction. Dans l'ensemble, aucun effet défavorable n'a été constaté.

Résultat d'une diminution marquée de la consommation de nourriture, des effets toxiques (perte de poids chez les mères) ont été observés chez les animaux ayant reçu 1 g/kg/jour de sucralfate, soit la plus forte dose administrée dans le cadre d'une étude sur le pouvoir tératogène du produit chez le lapin. Cet effet a entraîné une réduction significative du poids moyen des fœtus et une légère diminution de la survie des nouveau-nés à 24 heures.

RÉFÉRENCES

1. Behar, J, Boufail W, Thomas E, Keller F, Dernbach W, Tesler MA. Efficacy of sucralfate in the prevention of recurrence of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9(Suppl 1):23-30.
2. Bolin TO, Davis AE, Duncombe VM, Billington B. Role of maintenance sucralfate in prevention of duodenal ulcer recurrence. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 3B): 91-94.
3. Borella LE, Seethaler K, Lippmann W. Sucralfate antipeptic, antiulcer activities and antagonism of gastric emptying. *Arzneim-Forsch* 1979; 29:793-798.
4. Brogden BN, Heel BC, Speight TM, Avery GS. Sucralfate. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1984; 27:194-209.
5. Coleman JC, Lacz JP, Browne BK, Drees DT. Effects of sucralfate or mild irritants on experimental gastritis and prostaglandin production. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 3B):24-30.
6. Crampton JB, Gibbons LC, Bees W. Effects of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and prostaglandin E2 metabolism. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 3B):14-18.
7. Fisher BS. Sucralfate: A review of drug tolerance and safety. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3 (Suppl. 2):181-184.
8. Giesing DH, Bighley LD, Iles BL. Effect of food and antacid on binding of sucralfate to normal and ulcerated gastric and duodenal mucosa in rats. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3:111-116.
9. Giesing DH, Lanman BC, Dimmitt DC, Funser OJ. Lack of effect of sucralfate on digoxin pharmacokinetics. *Gastroenterology* 1983; 84:1165.
10. Graham DY, Sackman JW, Giesing DH, Bunser OJ. In vitro adsorption of bile salts and aspirin to sucralfate. *Dig Dis Sci* 1984; 29:402-406.
11. Hollander O, Tarnawski A, Gergely H, Zipser BD. Sucralfate protection of the gastric mucosa against ethanol-induced injury: a prostaglandin-mediated process? *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (Suppl. 101):97-102.
12. Ishimori A. Safety experience with sucralfate in Japan. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3 (Suppl. 2):169-173.
13. Lacz JP, Groschang AG, Giesing DH, Browne BK. The effect of sucralfate on drug absorption in dogs. *Gastroenterology* 1982; 82:1108.

14. Lau AH, Chang CW, Schlesinger PK. Evaluation of a potential drug interaction between sucralfate and aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:151-155.
15. Ligumsky M, Karmeli F, Rachmilewitz D. Sucralfate stimulation of gastric PGE₂ synthesis-possible mechanism to explain its effective cytoprotective properties. *Gastroenterology* 1984; 85:1164.
16. McGraw BF, Caldwell EG. Sucralfate. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15:578-580.
17. McGraw BF, HesterLee EJ, Gitomer SL, Hollander DH. Does basic aluminum sucrose sulfate affect blood coagulability? *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980;30:373-376.
18. McGraw BF, HesterLee EJ, Lanza FL, Tesler MA. In vitro and in vivo evaluations of a tableted antacid and sucralfate, a new antiulcer agent. *Am J Gastroenterol* 1981;76:412-418.
19. McHardy GG. A multicenter, double-blind trial of sucralfate and placebo in duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3 (Suppl. 2):147-152.
20. Nagashima R. Mechansims of action of sucralfate. *J Clin Gastorenterol* 1981; 3 (Suppl. 2):117-127.
21. Nagashima R, Hinohara V, Hirano T. Selective binding of sucralfate to ulcer lesion. III. Experiments in rats with duodenal ulcer receiving ¹⁴C-sucralfate. *Arzneim-Forsch* 1980; 30:88-91.
22. Nagashima R, Hinohara V, Hirano T, Tohira V, Kamiyama H. Selective binding of sucralfate to ulcer lesion. II. Experiments in rats with gastric ulcer receiving ¹⁴C-sucralfate or potassium. ¹⁴C-sucrose sulfate. *Arzneim-Forsch* 1980;30:84-88.
23. Nakazawa S, Nagashima R, Samloff M. Selective binding of sucralfate to gastric ulcer in man. *Dig Dis Sci* 1981; 26:297-300.
24. Pugh MG, Small RE, Garnett WR, Townsend RJ, Willis HE. Effect of sucralfate on ibuprofen absorption in normal volunteers. *Clin Pharm* 1984; 3:630-633.
25. Quadros E, Ramsamooj E, Wilson DE. Role of mucus and prostaglandins in the gastric mucosal protective actions of sucralfate against ethanol-induced injury in the rat. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 38) 19-23.
26. Shinn AF, Ed, *Evaluations of Drug Interactions*. The G.V. Mosby Company, Toronto, Ont, p 8187, 1985.
27. Steiner K, 8uhring U, Faro H-P, Garbe A, Nowak H. Sucralfate: pharmacokinetics, metabolism and selective binding to experimental gastric and duodenal ulcers in animals. *Arzneim-Forsch* 1982; 32:512-518.

28. Stern AI, Ward F, Hartley G. Protective effect of sucralfate against aspirin-induced damage to the human gastric mucosa. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 38):83-85.
29. Tarnawski A, Glick ME, Stachura J, Hollander D, Gergely H. Efficacy of sucralfate and cimetidine in protection of the human gastric mucosa against alcohol injury. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 38):31-37