

INFORMATION POSOLOGIQUE

pms-LACTULOSE
Lactulose en solution USP

667 mg/ml

Acidifiant du contenu du côlon – Laxatif

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montreal, Quebec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision:
21 janvier 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 180273

INFORMATION POSOLOGIQUE

pms-LACTULOSE
Lactulose en solution USP

667 mg/ml

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Acidifiant du contenu du côlon – laxatif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

pms-LACTULOSE (lactulose en solution), un sucre disaccharide contenant une molécule de galactose et une molécule de fructose, est un dérivé synthétique du lactose. pms-LACTULOSE est une solution aqueuse préparée à partir d'un concentré de lactulose. Elle contient du lactulose, du galactose, du lactose, du fructose et de l'épilactose.

Chez les patients atteints d'encéphalopathie porto-systémique (EPS), la solution de lactulose entraîne une diminution de la concentration d'ammoniac dans le sang et réduit la gravité de l'EPS. Bien que le mécanisme d'action de la solution de lactulose n'ait pas été clairement défini, il semble être associé principalement avec le métabolisme du sucre dans le tractus intestinal inférieur. La décomposition de la solution de lactulose en acides organiques (notamment en acide lactique et en de petites quantités d'acides formique et acétique) par les bactéries saccharolytiques dans le côlon acidifie le contenu de celui-ci. Une diminution du pH fécal se produit chez les patients atteints d'EPS qui répondent à la solution de lactulose. L'acidification

du contenu du côlon inhibe la diffusion non ionique de l'ammoniac du côlon vers le sang. De plus, étant donné que le contenu du côlon est plus acide que le sang, l'ammoniac (NH_3) peut se diffuser du sang vers le côlon. L'ammoniac est transformé en ions ammonium (NH_4^+) dans le côlon acide, empêchant ainsi son absorption. L'absorption des amines (qui peuvent également contribuer au développement de l'EPS) peut également être réduite de la même manière.

L'action cathartique de la solution de lactulose (qui est probablement due à l'effet osmotique des acides organiques que sont les métabolites de la solution de lactulose) expulse finalement les ions ammonium piégés et finalement d'autres substances azotées du côlon. L'effet osmotique des acides organiques que sont les métabolites de la solution de lactulose entraîne une augmentation de la teneur en eau des selles et leur ramollissement; cet effet sur les selles peut ne pas être constaté avant l'écoulement d'une période de 24 à 48 heures après l'administration du médicament. Chez les patients souffrant de constipation chronique, ce médicament augmente le nombre de selles par jour et le nombre de jours où la défécation se produit.

Moins de 3 % de la dose de la solution de lactulose en solution est absorbée à partir de l'intestin grêle après une administration orale. La solution de lactulose absorbée n'est pas métabolisée et est excrétée dans l'urine sous forme inchangée dans les 24 heures. La solution de lactulose non absorbée atteint le côlon inchangée où elle est métabolisée par les bactéries qui y sont présentes pour former de l'acide lactique et de petites quantités d'acides acétique et formique. Les bactéries normalement présentes dans le colon et qui sont capables de métaboliser la solution de lactulose comprennent les *Lactobacilles*, les *Bactéroïdes* et le *Clostridium* ainsi que l'*Escherichia coli* mais pas le *Proteus mirabilis*, l'*Enterococcus faecalis* (anciennement appelé *Streptococcus faecalis*) ou les bactéries des genres *Salmonella* et *Shigella*. Seules des quantités négligeables de la solution de lactulose ou de ses métabolites sont absorbées dans le côlon.

INDICATIONS

Constipation

pms-LACTULOSE est utile comme laxatif pour le traitement de la constipation chronique chez les adultes et les patients gériatriques.

Bien que le pms-LACTULOSE soit efficace pour le traitement de la constipation chronique, sa supériorité par rapport aux laxatifs conventionnels n'a pas été établie.

Encéphalopathie porto-systémique

pms-LACTULOSE est utilisé comme un complément à une restriction protéique et à un traitement de soutien pour la prévention et le traitement de l'encéphalopathie porto-systémique (EPS), y compris pour le pré-coma et le coma hépatique. La solution de lactulose a été utile dans la prise en charge d'EPS résultant de shunts porto-caves chirurgicaux ou de maladies chroniques du foie comme la cirrhose. Chez les patients atteints d'EPS, le traitement par la solution de lactulose diminue la concentration d'ammoniac dans le sang, ce qui est généralement accompagné par une amélioration prononcée de l'état mental du patient et des tracés de l'EEG. Beaucoup de patients sont capables de tolérer un apport augmenté en protéines alimentaires au cours du traitement par pms-LACTULOSE.

Le médicament ne modifie cependant pas le cours de la maladie sous-jacente. Par conséquent, l'utilisation du pms-LACTULOSE dans le traitement de l'EPS ne dispense pas la maladie hépatique sous-jacente de traitement et n'exclut pas les autres mesures prises pour le traitement de l'EPS.

pms-LACTULOSE n'est pas utile pour la prise en charge des encéphalopathies de types non azotés comme celles qui sont induites par des médicaments ou encore des troubles métaboliques ou électrolytiques.

Le traitement par pms-LACTULOSE n'est pas efficace pour le traitement du coma associé à l'hépatite infectieuse ou à d'autres troubles hépatiques aigus. Le traitement par la solution de lactulose était inefficace dans un cas d'hyperammoniémie qui était apparemment causée par une maladie métabolique génétique.

EFFETS INDÉSIRABLES

La solution de lactulose produit fréquemment une distension gazeuse, des éructations, des ballonnements, des borborygmes et/ou des douleurs abdominales comme des crampes pendant les premiers jours de traitement. Ces effets indésirables disparaissent généralement avec la poursuite du traitement, mais une réduction de la posologie peut être nécessaire. Une diarrhée indique un surdosage; celle-ci répond à une réduction de la posologie. Les complications possibles de la diarrhée comprennent une perte de liquide, une hypokaliémie et une hypernatrémie. Les nourrissons recevant du pms-LACTULOSE peuvent développer une déshydratation et une hyponatrémie. Des nausées et des vomissements ont été rapportés peu fréquemment chez les patients recevant ce médicament.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais: 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse: 0701E
Ottawa, (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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.

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Lors du traitement de l'EPS, il est important de se rappeler que la grave maladie hépatique sous-jacente peut entraîner des complications comme des troubles électrolytiques (p. ex., une hypokaliémie) qui nécessitent un traitement supplémentaire. De plus, si une diarrhée se produit, celle-ci peut sérieusement épuiser les fluides et le potassium et peut intensifier les symptômes de l'EPS. Pour ces raisons, certains cliniciens recommandent une mesure périodique des concentrations sériques de potassium au cours du traitement à long terme avec la solution de lactulose.

pms-LACTULOSE doit être administrée avec prudence aux patients qui peuvent avoir besoin d'interventions d'électrocautère au cours d'une proctoscopie ou d'une coloscopie, car le médicament peut causer une accumulation de concentrations élevées en hydrogène; cela peut, en présence d'une étincelle électrique, théoriquement conduire à une réaction explosive. Bien que cette réaction n'ait pas été rapportée à ce jour, les patients recevant un traitement par pms-LACTULOSE devraient subir un nettoyage en profondeur du côlon avec une solution non fermentescible avant ces procédures. Une insufflation de dioxyde de carbone peut également être utilisée, mais cette mesure est probablement inutile.

Les patients devraient communiquer avec leur médecin si un état diarrhéique inhabituel se produit au cours du traitement par pms-LACTULOSE. Les électrolytes sériques (comme le potassium, le chlorure et le dioxyde de carbone) des patients gériatriques et débilisés qui reçoivent du pms-LACTULOSE pendant plus de 6 mois devraient être mesurés périodiquement pendant le traitement.

Étant donné que le pms-LACTULOSE contient un peu de lactose et de galactose libre, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré et est contre-indiqué chez les patients qui ont besoin d'un régime alimentaire faible en galactose.

Avant de prendre ce produit, veuillez signaler à votre professionnel de la santé si vous êtes allergique aux dérivés du lait et/ou à l'un des ingrédients de ce médicament.

Précautions pédiatriques

Peu d'informations sont disponibles sur l'utilisation du pms-LACTULOSE pour la prévention et le traitement de l'EPS chez les jeunes enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité du médicament pour le traitement de la constipation chronique chez les enfants n'ont pas été établies.

Mutagenicité et cancérogénicité

Aucune donnée n'est disponible sur le potentiel mutagène à long terme de solution de lactulose chez l'animal ou chez l'homme et sur le potentiel cancérogène à long terme chez l'homme. L'administration de la solution de lactulose à des concentrations de 3 % et 10 % v/p à des souris par le biais de leur alimentation pendant 18 mois n'a pas produit la preuve d'une cancérogénicité.

Grossesse, fertilité et allaitement

L'utilisation de la solution de lactulose pendant la grossesse n'a pas été étudiée chez l'homme. Les études sur la reproduction chez le rat, la souris et le lapin recevant des doses orales de solution de lactulose allant jusqu'à 6 fois la dose orale humaine habituelle n'ont pas révélé de preuve d'effets néfastes pour le fœtus. pms-LACTULOSE ne devrait être utilisé que s'il est clairement nécessaire durant la grossesse.

Les études sur la reproduction chez les rats, les souris et les lapins à l'aide de doses de solution de lactulose orales allant jusqu'à 4 ou 8 g/kg (6 ou 12 ml/kg) par jour n'ont pas révélé de signe d'altération de la fertilité.

On ne sait pas si la solution de lactulose passe dans le lait maternel. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui allaitent.

TOXICITÉ AIGUË

Aucune information n'est disponible concernant le surdosage aigu de la solution de lactulose chez l'homme. La DL50 orale du médicament est de 48,8 ml/kg chez la souris et celle-ci est supérieure à 30 ml/kg chez le rat. Un surdosage de solution de lactulose se manifesterait vraisemblablement par des crampes abdominales et une diarrhée (qui pourrait se traduire par une déplétion hydrique et électrolytique sévère); le traitement consisterait en un remplacement des liquides et des électrolytes, au besoin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Laxatifs

Aucun laxatif supplémentaire ne devrait être administré avec pms-LACTULOSE, en particulier lors de l'instauration du traitement par pms-LACTULOSE; les selles molles produites pourraient être faussement interprétées comme une indication que la posologie adéquate du pms-LACTULOSE a été atteinte.

Agents anti-infectieux

Théoriquement, l'administration par voie orale de néomycine et éventuellement d'autres agents anti-infectieux, lorsqu'elle a lieu en même temps que le pms-LACTULOSE, pourrait éliminer les

bactéries du côlon qui sont nécessaires pour métaboliser le pms-LACTULOSE et ainsi empêcher l'acidification du contenu du côlon. Des données limitées obtenues lors d'expériences chez des individus sains ont tendance à soutenir l'incompatibilité théorique de ces agents.

Par conséquent, jusqu'à preuve concluante que l'administration concomitante de pms-LACTULOSE et de néomycine ou d'autres agents anti-infectieux par voie orale est efficace, les patients devraient être étroitement surveillés pour d'éventuelles réponses inadéquates au pms-LACTULOSE.

Antiacides

Les résultats d'études limitées chez les rats et les humains suggèrent que les antiacides non résorbables administrés de façon concomitante avec la solution de lactulose peuvent inhiber la diminution souhaitée du pH fécal dans le côlon. Le manque potentiel d'effet désiré du pms-LACTULOSE doit être envisagé avant l'administration d'un antiacide non résorbable de façon concomitante avec le pms-LACTULOSE.

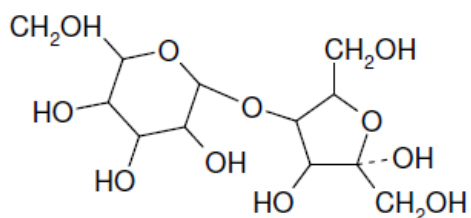
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Lactulose

Nom chimique : 4-O-β-D-Galactopyranosyl-D-fructofuranose

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₂₂O₁₁

Masse moléculaire : 342,30 g/mol

Description : Plaques hexagonales en amas lorsque cristallisé à partir de méthanol, point de fusion de 169 °C. Plus sucré que le lactose, mais pas aussi sucré que le saccharose. Solubilité dans l'eau (p/p) à 30 °C: 76,4 %, à 60 °C: 81 %, à 90 °C: > 86 %.

Entreposage : Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger du gel.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration

pms-LACTULOSE est généralement administré par voie orale. Le goût sucré de pms-LACTULOSE, qui peut être désagréable pour certains patients, peut être minimisé par la dilution de la solution avec de l'eau, du jus de fruit ou du lait ou encore son administration mélangée à des aliments comme des desserts. pms-LACTULOSE doit être bien diluée pour empêcher l'induction de vomissements et la possibilité d'une pneumonie d'aspiration lorsqu'elle est administrée par le biais d'une sonde gastrique.

pms-LACTULOSE peut également être administré par voie rectale aux adultes atteints d'encéphalopathie porto-systémique (EPS) lors des phases de pré-coma ou de coma hépatiques, lorsque la possibilité d'aspiration existe ou lorsque les procédures endoscopiques ou intubations nécessaires interfèrent avec l'administration orale.

Posologie

Constipation :

La dose initiale habituelle de pms-LACTULOSE pour le traitement de la constipation chronique chez les adultes est de 10 g à 20 g (15 ml à 30 ml) par jour. La posologie peut être augmentée à 40 g (60 ml) par jour si nécessaire. Une période de 24 à 48 heures peut être nécessaire pour la restauration de selles normales après une administration orale de pms-LACTULOSE.

Encéphalopathie porto-systémique :

Pour la prévention et le traitement de l'EPS chez l'adulte, la dose orale initiale habituelle de pms-LACTULOSE est de 20 g à 30 g (30 ml à 45 ml de solution de lactulose) 3 ou 4 fois par jour. La posologie doit ensuite être ajustée tous les 1 à 2 jours comme nécessaires pour produire 2 ou 3 selles molles par jour. Certains cliniciens recommandent l'ajustement de la posologie en

fonction de l'acidité du contenu du côlon par la mesure du pH des selles (avec un papier indicateur de pH) au début du traitement et l'ajustement de la dose jusqu'à ce que le pH des selles soit d'environ 5. Ce pH est habituellement atteint lorsque le patient produit 2 ou 3 selles molles par jour lors du traitement par pms-LACTULOSE. Pour la plupart des adultes, la posologie de pms-LACTULOSE est généralement comprise entre 60 g et 100 g (de 90 ml à 150 ml) par jour, bien que certains patients puissent nécessiter une dose plus élevée.

Des doses de 20 g à 30 g (30 ml à 45 ml) peuvent être données oralement à des intervalles de 1 à 2 heures pour induire une défécation rapide lors de la prise en charge des épisodes aigus d'EPS chez les adultes. La dose de pms-LACTULOSE devrait être subséquemment réduite à la quantité nécessaire pour produire 2 ou 3 selles molles par jour lorsque l'effet laxatif a été obtenu. L'amélioration de l'état clinique du patient survient habituellement dans les 1 à 3 jours lorsque le pms-LACTULOSE est administré pour le traitement de l'EPS. Un traitement continu à long terme avec le pms-LACTULOSE peut réduire la gravité et prévenir la récurrence de l'EPS.

Selon des informations limitées, la dose orale initiale de pms-LACTULOSE pour la prévention et le traitement de l'EPS chez les nourrissons est de 1,67 g à 6,67 g (2,5 ml à 10 ml) par jour en doses fractionnées. Chez les enfants plus âgés et les adolescents, la dose quotidienne totale de pms-LACTULOSE est de 27 g à 60 g (40 ml à 90 ml). La posologie est ajustée tous les 1 à 2 jours comme cela est nécessaire pour produire 2 ou 3 selles molles par jour. Si la dose initiale de pms-LACTULOSE produit une diarrhée, celle-ci devrait être réduite immédiatement. La prise du médicament devrait être interrompue si la diarrhée persiste.

Lorsque le pms-LACTULOSE est utilisé par voie rectale dans le cadre du traitement de l'EPS pour inverser le coma hépatique chez l'adulte, 200 g (300 ml) sont dilués avec 700 ml d'eau ou d'une solution à 0,9 % de chlorure de sodium; la solution diluée est administrée par voie rectale par l'intermédiaire d'un cathéter à ballonnet rectal et retenue pendant 30 à 60 minutes. Des lavements de lactulose avec rétention peuvent être administrés toutes les 4 à 6 heures; si le lavement est retenu pendant moins de 30 minutes, celui-ci peut être répété immédiatement. Chez certains patients, l'inversion du coma hépatique peut survenir dans les 2 heures suivant le

premier lavement. La prise de la dose orale recommandée du médicament doit être instaurée avant l'interruption des lavements de lactulose avec rétention. Les lavements nettoyants contenant de la mousse de savon ou d'autres agents alcalins ne doivent pas être utilisés en association avec des lavements de lactulose.

ENTREPOSAGE

pms-LACTULOSE doit être entreposé entre 15 °C et 30 °C; il faut éviter le gel. Bien que la chaleur provoque une turbidité et que la chaleur et la lumière causent un assombrissement des solutions, ces changements n'indiquent pas de perte de puissance. Une exposition prolongée à des températures inférieures au point de congélation peut rendre le pms-LACTULOSE semi-solides et trop visqueuses pour être versées; la viscosité revient à la normale après un réchauffement à la température ambiante. Le pms-LACTULOSE a une date de péremption qui est fixée à 3 ans après la date de fabrication.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Chaque ml de sirop incolore à jaune aromatisé à l'orange contient 667 mg de lactulose comme ingrédient actif et une saveur d'orange naturelle comme ingrédient non médicinal. Contient également du galactose, du lactose, du fructose et de l'épigalactose. Offert en flacon de 15 ml, 30 ml, 250 ml, 500 ml et 1 L.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Pharmascience inc.

Montréal, Canada

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 21 janvier 2015

RÉFÉRENCES

1. Lactulose Monograph. AHFS Drug Information 2004 Monograph, American Society of Health-System Pharmacists, 2004. p. 2505-2507
2. Lactulose. Martindale (The Extra Pharmacopoeia) - Thirty-first edition, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996. p. 1222-1223.
3. Lactulose Monograph. CphA Monograph 2004/2005, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, online version (e-CPS), Canadian Pharmacists Association, 2005.