

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Q-LANSOPRAZOLE

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

15 mg et 30 mg

USP

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

QD Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 18 août 2015

N° de contrôle : 186456

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 19 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 22 |
| SURDOSAGE..... | 24 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 25 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 30 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 30 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 32 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 32 |
| ÉTUDES CLINIQUES..... | 33 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 44 |
| TOXICOLOGIE | 54 |
| RÉFÉRENCES..... | 66 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT | 70 |

Pr Q-LANSOPRAZOLE

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

15 mg et 30 mg

USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|--|
| Orale | Capsules à libération prolongée / 15 mg et 30 mg | Dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs, D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, AD&C jaune n° 6 (capsules de 15 mg seulement), gélatine, cellulose hydroxypropyl, oxyde de fer noir (capsules de 30 mg seulement), carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylène glycol 6000, polysorbate 80, dioxyde de silice, sucrose sucre pulvérisé, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane, encre d'impression blanche (alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, povidone, propylène glycol, laque, hydroxyde de sodium et dioxyde de titane). |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Q-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) est indiqué dans le traitement des affections nécessitant une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, dont les suivantes :

- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien, incluant le syndrome (œsophage) de Barrett, et cas réfractaires à une cure appropriée aux antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGOs); brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO
- États pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Pédiatrie (enfants de 1 à 17 ans)

Reflux gastro-oesophagien (RGO) (oesophagite érosive et non érosive) :

Le lansoprazole est indiqué dans le traitement du RGO érosif et non érosif chez les enfants de 1 à 17 ans. La période de traitement de l'étude clinique n'a pas dépassé 12 semaines.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Cancer de l'estomac

L'obtention d'une réponse symptomatique à la suite de l'administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée n'écarte pas la possibilité d'un cancer de l'estomac.

Emploi concomitant avec le méthotrexate

D'après la littérature, l'emploi concomitant d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate et (ou) de son métabolite, ce qui pourrait causer des toxicités attribuables au méthotrexate. On peut envisager l'interruption temporaire du traitement par l'IPP chez certains patients recevant du méthotrexate à forte dose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Emploi concomitant avec des inhibiteurs de la protéase du VIH

Il n'est pas recommandé d'administrer le lansoprazole avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend d'un pH intragastrique acide, comme l'atazanavir et le nelfinavir, parce qu'il réduit considérablement la biodisponibilité de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).

Fractures osseuses

Plusieurs études d'observation dont les résultats ont été publiés donnent à penser que le traitement par un IPP pourrait être associé à un risque accru de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liée à l'ostéoporose. Le risque de fracture était augmenté chez les patients qui recevaient des doses élevées d'IPP, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples, pendant de longues périodes (un an ou plus). Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient. Les patients à risque de fractures associées à l'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices de traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Les préoccupations relatives à l'innocuité du traitement de longue durée touchent l'hypergastrinémie, d'éventuels effets sur les cellules de type entérochromaffine (cellules *enterochromaffin-like* [ECL]) et la formation de carcinoïdes, des cas d'hyperplasie des cellules ECL et des carcinoïdes gastriques ayant été observés dans le cadre de quatre études réalisées sur des animaux. Pour plus de détails, voir **TOXICOLOGIE, mutagénicité et carcinogénicité**.

L'analyse de tissus gastriques prélevés par biopsie chez des patients ayant reçu des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cadre d'un traitement à court terme n'a pas fait ressortir d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez les animaux étudiés. Cependant, des études à plus long terme portant sur l'humain ont montré une légère augmentation de la densité moyenne des cellules ECL, malgré l'absence d'hyperplasie cellulaire dans les tissus examinés au microscope. On a observé des résultats semblables dans les études portant sur le traitement d'entretien, au cours desquelles les patients ont reçu le lansoprazole pendant des périodes allant jusqu'à 15 mois. Les taux de gastrine sérique ont augmenté significativement par rapport aux valeurs de départ, mais atteignaient un plateau après deux mois de traitement. Un mois suivant l'arrêt du traitement, les taux de gastrine sérique (mesurés chez des sujets à jeun) s'abaissaient aux valeurs de départ. En outre, selon les résultats de biopsies gastriques effectuées dans le cadre d'études sur le traitement à court et à long terme et sur le traitement d'entretien, le lansoprazole n'a aucun effet cliniquement significatif sur la morphologie de la muqueuse gastrique. Pour plus de détails, voir les sections **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **TOXICOLOGIE**.

Système endocrinien/métabolisme

Hypomagnésémie

De rares cas d'hypomagnésémie symptomatique et asymptomatique ont été signalés chez des patients traités par un IPP depuis au moins trois mois, et dans la plupart des cas depuis un an. Les effets indésirables graves de l'hypomagnésémie comprennent la tétanie, les arythmies et les convulsions. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie comprenait la prise de suppléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui sont censés suivre un traitement sur une longue période ou qui prennent des IPP avec d'autres médicaments, comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer de l'hypomagnésémie (par exemple, les diurétiques), le professionnel de la santé peut envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début du traitement par l'IPP puis périodiquement par la suite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'utilisation chronique d'IPP peut causer de l'hypomagnésémie. De plus, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie, d'autres troubles électrolytiques, accompagnant l'hypomagnésémie ont aussi été signalés dans la littérature.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂)

L'emploi prolongé d'IPP peut entraver l'absorption de la vitamine B₁₂ liée aux protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Appareil génito-urinaire

Dans une étude de toxicologie d'une durée de 24 mois chez les rats, on a noté, après 18 mois de traitement à des doses égales ou supérieures à 15 mg/kg/jour, que l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) était plus élevée que l'incidence chez les témoins historiques ou chez les animaux témoins pendant cette étude.

Au cours d'une étude de toxicité d'une durée de un an, un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle).

Ces changements sont associés à des modifications des glandes endocrines chez les rats, modifications que l'on n'a pas observées chez l'humain jusqu'à maintenant. Pour plus de détails, voir les sections **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **TOXICOLOGIE**.

Foie/voies biliaires/pancréas

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour au patient atteint d'une insuffisance modérée, à moins que des indications cliniques ne rendent cette mesure obligatoire. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

Yeux

Atrophie rétinienne

Des cas d'atrophie rétinienne sont survenus chez des rats ayant reçu pendant deux ans dans le cadre d'études des doses de lansoprazole égales ou supérieures à 15 mg/kg/jour par voie orale. On croit que ces changements sont liés aux effets d'un déséquilibre en taurine et de la phototoxicité qu'on a pu observer chez un modèle animal prédisposé.

Aucune donnée clinique issue des études portant sur l'emploi à long terme de lansoprazole en capsules à libération prolongée ne laisse présager de toxicité oculaire liée à la prise du médicament par l'humain. Actuellement, la prise de lansoprazole à court terme ne menace d'aucune façon l'innocuité oculaire de l'humain, et les risques engendrés par le traitement à long terme (presque cinq ans) semblent négligeables.

La découverte d'atrophie rétinienne chez le rat albinos est considérée comme propre à cette espèce et peu pertinente chez l'humain. Pour plus de détails, voir les sections **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **TOXICOLOGIE**.

Reins

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose du lansoprazole chez l'insuffisant rénal. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Populations particulières

Femmes enceintes

D'après les résultats d'études de reproduction menées sur des rates gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (soit 40 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle), n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune malformation foetale ni aucun effet toxique sur le développement des foetus et des nouveau-nés nourris du lait de leur mère en lien avec l'utilisation du lansoprazole. Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène.

Chez la lapine, l'administration de doses supérieures à 10 mg/kg/jour a toutefois occasionné des cas de toxicité chez les mères et une augmentation significative de la mortalité chez les fœtus. On a également relevé des cas de toxicité chez des rates ayant reçu des doses supérieures à 100 mg/kg/jour ainsi qu'une légère réduction de la survie et du poids des ratons issus de ces rates. Voir **TOXICOLOGIE, reproduction et tératologie**.

L'emploi du lansoprazole chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'une étude bien conçue ou comportant une comparaison appropriée. Par conséquent, on ne doit employer ce médicament chez la femme enceinte que si les bienfaits éventuels l'emportent sur le risque présenté pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Chez le rat, le lansoprazole ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ignore encore si, chez l'humain, le lansoprazole est excrété dans le lait maternel. Comme bien des médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on ne doit pas donner de lansoprazole à la mère qui allaite à moins que l'emploi de ce produit ne soit considéré comme essentiel.

Pédiatrie (enfants de 1 à 17 ans)

On a établi l'innocuité et l'efficacité du lansoprazole chez les enfants de un à 17 ans dans un traitement à court terme (maximum de 12 semaines) du RGO symptomatique et de l'œsophagite érosive. Les données tirées d'études rigoureuses et bien contrôlées sur l'emploi du lansoprazole chez l'adulte et celles tirées d'autres études cliniques ainsi que d'études de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et d'innocuité menées chez les enfants soutiennent l'emploi du lansoprazole dans cette population. Le tableau des effets indésirables chez les enfants ressemble à celui chez les adultes. Dans les études cliniques réalisées aux États-Unis, on n'a observé aucun effet indésirable chez les enfants que l'on n'avait pas déjà observé chez les adultes. On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du traitement chez les enfants de moins d'un an.

Gériatrie

Les avantages de l'emploi d'IPP doivent être mis en balance avec le risque accru de fracture, étant donné que les patients de cette catégorie d'âge (plus de 71 ans) peuvent déjà être plus exposés aux fractures associées à l'ostéoporose. Si le traitement par un IPP s'impose, le patient doit être pris en charge conformément aux lignes directrices de traitement et faire l'objet d'une attention particulière (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient âgé; cependant, on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour une fois le traitement établi, à moins qu'une suppression supplémentaire de la sécrétion acide ne s'impose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Depuis 1991, l'emploi du lansoprazole a été approuvé dans plus de 100 pays et près de 250 millions de patients ont été traités par le lansoprazole. Dans le cadre d'études cliniques à court et à long terme de phases II et III, plus de 10 000 patients répartis dans le monde ont fait l'objet de traitements comportant la prise de lansoprazole suivant divers schémas posologiques et pendant des périodes variables. En général, le traitement par le lansoprazole a été bien toléré.

Effets indésirables du médicament durant les études cliniques

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, il se peut que la fréquence des effets indésirables observée pendant ces études ne corresponde pas à la fréquence observée dans la vie réelle, et il ne faut pas la comparer à la fréquence des effets indésirables à l'emploi d'un autre médicament faisant l'objet d'études cliniques. L'information sur les effets indésirables à l'emploi d'un médicament tirée des études cliniques sert à reconnaître les effets défavorables du traitement et à établir la fréquence approximative des effets indésirables.

Études à court terme

Les effets indésirables suivants ont été signalés par le médecin traitant comme ayant une relation possible ou probable avec le traitement chez au moins 1 % des patients ayant reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée qui avaient participé à des études comparatives avec un placebo ou un autre médicament actif (**tableau 1** et **tableau 2**, respectivement). La fréquence de ces effets est exprimée en pourcentage entre parenthèses.

| Tableau 1 Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives avec placebo à court terme (base de données de Takeda* sur l'innocuité) | | |
|--|--|--|
| Système ou appareil / Effet indésirable[†] | Lansoprazole en capsules à libération prolongée[‡] (N=817) N (%) | Placebo (N=254) N (%) |
| Organisme entier | | |
| Céphalées | 63 (7,7) | 31 (12,2) |
| Douleurs abdominales | 19 (2,3) | 3 (1,2) |
| Appareil digestif | | |
| Diarrhée | 29 (3,5) | 6 (2,4) |
| Nausée | 9 (1,1) | 5 (2,0) |
| Vomissements | 7 (0,9) | 3 (1,2) |
| Anomalies de la fonction hépatique | 2 (0,2) | 3 (1,2) |
| Système nerveux | | |
| Étourdissements | 8 (1,0) | 2 (0,8) |

* Takeda Pharmaceuticals America Inc.

† Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du lansoprazole ou un placebo

‡ Doses de 15, de 30 et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines

D'après la base de données de Takeda sur l'innocuité (données tirées de toutes les études à court terme de phases II et III), on a observé au moins un effet indésirable pendant le traitement chez 715 patients sur 1359 (52,6 %) ayant reçu du lansoprazole; de ceux-ci, 276 patients sur 1 359 (20,3 %) ont eu au moins un effet indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement. Toujours dans le cadre de toutes les études à court terme de phases II et III, 150 patients sur 254 (59,1 %) ayant reçu un placebo ont signalé l'apparition d'au moins un effet indésirable pendant le traitement; de ceux-ci, 56 patients sur 254 (22,0 %) ont eu au moins un effet indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

Les effets indésirables le plus souvent signalés dans le cadre des études à court terme menées en Europe étaient la diarrhée (3,3 %), les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (2,3 %), les céphalées (1,5 %), la constipation (1,2 %), l'asthénie (1,1 %), les étourdissements (1,1 %) et les douleurs abdominales (1,0 %). Les effets indésirables le plus souvent signalés dans le cadre des études à court terme menées en Asie étaient les anomalies non précisées des résultats d'épreuves de laboratoire (7,3 %), l'éosinophilie (1,0 %) et l'élévation du taux d'alanine-aminotransférase (SGPT ou ALT) (1,0 %).

| Tableau 2 Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives (avec un autre médicament) à court terme (base de données de Takeda sur l'innocuité) | | |
|---|--|---------------------------------|
| Système ou appareil / Effets indésirables* | Lansoprazole en capsules à libération prolongée[†] (N=647) N (%) | Ranitidine (N=393) N (%) |
| <u>Organisme entier</u> | | |
| Céphalées | 26 (4,0) | 14 (3,6) |
| Douleurs abdominales | 8 (1,2) | 3 (0,8) |
| <u>Appareil digestif</u> | | |
| Diarrhée | 27 (4,2) | 8 (2,0) |
| Nausée | 7 (1,1) | 4 (1,0) |
| <u>Système nerveux</u> | | |
| Étourdissements | 8 (1,2) | 3 (0,8) |
| <u>Peau et annexes cutanées</u> | | |
| Éruption cutanée | 7 (1,1) | 1 (0,3) |

* Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du lansoprazole ou de la ranitidine.
† Doses de 15, de 30 et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines

Études sur le reflux gastro-œsophagien (RGO)

Études comparatives avec placebo menées aux États-Unis

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement et survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement figurent au **tableau 3**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

| Système ou appareil/Terminologie COSTART | Placebo N=71 % (n) | Lansoprazole* N=249 % (n) |
|--|--------------------------|---------------------------------|
| Total des patients Ensemble des effets | 16,9 (12) | 28,5 (71) [†] |
| Organisme entier Céphalées Douleur abdominale | 7,0 (5) 1,4 (1) | 7,6 (19) 6,0 (15) |
| Appareil digestif Diarrhée | 2,8 (2) | 5,2 (13) |

[†] Différence statistiquement significative comparativement au placebo : $p = 0,05$
^{*} Doses de 15 mg et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence > 5 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris le lansoprazole, les céphalées (14,9 %), la pharyngite (9,6 %), les douleurs abdominales (8,8 %), la diarrhée (7,6 %) et la rhinite (6,4 %) et, chez les patients ayant pris le placebo, les céphalées (9,9 %) et la pharyngite (9,9 %). Il n'y avait pas de différence cliniquement ou statistiquement significative entre le lansoprazole et le placebo lorsque l'on a évalué les effets indésirables liés au traitement.

Études comparatives menées aux États-Unis (avec médicament actif)

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement et survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement figurent au **tableau 4**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

| <p align="center">Tableau 4 Effets indésirables le plus souvent signalés* et possiblement ou probablement liés au traitement, classés par traitement dans les études comparatives menées aux États-Unis (avec médicament actif) sur le RGO non érosif</p> | | |
|--|---|---|
| Système ou appareil/ Terminologie COSTART | Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N=283) % (n) | Lansoprazole† 15 et 30 mg 1 f.p.j. (N=572) % (n) |
| Total des patients | | |
| Ensemble des effets | 17 (49) | 16 (91) |
| Organisme entier | | |
| Douleurs abdominales | 2 (5) | 5(29)* |
| Appareil digestif | | |
| Diarrhée | 6 (18) | 4 (23) |
| <p>* Effets signalés par ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. † Doses de 15 et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines. ‡ Différence statistiquement significative comparativement à la ranitidine : $p = 0,05$.</p> | | |

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence ≥ 5 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris le lansoprazole, les douleurs abdominales (9 %), la diarrhée (7 %) et les céphalées (6 %) et, chez les patients ayant pris la ranitidine, la diarrhée (9 %), les douleurs abdominales (7 %) et les céphalées (7 %). Il n'y avait pas de différence cliniquement ou statistiquement significative entre le lansoprazole et la ranitidine pour ce qui est du pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables spécifiques liés au traitement.

Études sur le traitement d'entretien

Études menées aux États-Unis

Les effets indésirables (terminologie COSTART) survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients dans chacun des groupes de traitement et apparaissant entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie sont énumérés dans le **tableau 5**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

Entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie, aucun effet indésirable grave n'a été signalé fréquemment (incidence $\geq 2,0$ %) pendant le traitement ou n'a été considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

| Tableau 5 | | |
|--|------------------------|------------------------|
| Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant un placebo ou le lansoprazole entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie* dans les études sur le traitement d'entretien | | |
| | Placebo | Lansoprazole |
| | Effet cumulatif | Effet cumulatif |
| Exposition moyenne (Jours) | N = 236 | N = 386 |
| | (105,4) | (267,5) |
| Système ou appareil/Terminologie COSTART | % (n) | % (n) |
| Total des patients | | |
| Ensemble des effets | 39,4 (93) | 70,5 (272) |
| Organisme entier | | |
| Douleur abdominale | 3,0 (7) | 5,2 (20) |
| Blessure accidentelle | 2,1 (5) | 5,4 (21) |
| Douleurs dorsales | 4,2 (10) | 3,1 (12) |
| Douleurs thoraciques | 0,8 (2) | 2,3 (9) |
| Syndrome grippal | 3,8 (9) | 7,3 (28) |
| Céphalées | 6,4 (15) | 11,4 (44) |
| Infection | 1,3 (3) | 2,1 (8) |
| Douleur | 0,8 (2) | 2,6 (10) |
| Appareil digestif | | |
| Diarrhée | 5,5 (13) | 9,8 (38) |
| Anomalies gastro-intestinales (polypes) | 0,8 (2) | 4,4 (17) |
| Nausée | 1,3 (3) | 2,8 (11) |
| Troubles dentaires | 0,4 (1) | 2,1 (8) |
| Vomissements | 0,4 (1) | 3,4 (13) |
| Appareil locomoteur | | |
| Arthralgie | 1,3 (3) | 4,4 (17) |
| Myalgie | 1,3 (3) | 2,1 (8) |
| Système nerveux | | |
| Étourdissements | 0,4 (1) | 2,8 (11) |
| Appareil respiratoire | | |
| Bronchite | 1,3 (3) | 3,1 (12) |
| Aggravation de la toux | 0 | 2,3 (9) |
| Pharyngite | 9,3 (22) | 17,1 (66) |
| Rhinite | 1,3 (3) | 5,7 (22) |
| Sinusite | 2,5 (6) | 6,5 (25) |
| Peau et annexes cutanées | | |
| Éruptions cutanées | 3,0 (7) | 4,7 (18) |
| Appareil génito-urinaire | | |

| Tableau 5 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant un placebo ou le lansoprazole entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie* dans les études sur le traitement d'entretien | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Placebo | Lansoprazole |
| | Effet cumulatif N = 236 | Effet cumulatif N = 386 |
| Exposition moyenne (Jours) | (105,4) | (267,5) |
| Système ou appareil/Terminologie COSTART | % (n) | % (n) |
| Infection des voies urinaires | 2,5 (6) | 4,1 (16) |

* Jusqu'à la première récurrence, au retrait ou à la fin du traitement d'entretien

Études menées en Europe

Les effets indésirables (terminologie COSTART) signalés chez au moins 2 % des patients dans chacun des groupes de traitement dans le cadre des études comparatives à long terme menées en Europe sont énumérés dans le **tableau 6**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

| Tableau 6 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant des antagonistes des récepteurs H₂ ou le lansoprazole dans des études comparatives à long terme de phases II et III menées en Europe | | |
|--|---|---|
| Système ou appareil/ Terminologie COSTART | Lansoprazole (N=263) % (n) | Antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (N=161) % (n) |
| Total des Patients | | |
| Ensemble des effets | 49,8 (131) | 46,6 (75) |
| Organisme entier | | |
| Douleurs abdominales | 3,0 (8) | 3,7 (6) |
| Douleurs dorsales | 2,3 (6) | 0,6 (1) |
| Blessure accidentelle | 1,5 (4) | 2,5 (4) |
| Infection | 1,1 (3) | 3,1 (5) |
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Hypertension | 1,9 (5) | 2,5 (4) |
| Appareil digestif | | |
| Diarrhée | 9,1 (24) | 4,3 (7) |
| Gastrite | 5,3 (14) | 1,2 (2) |
| Constipation | 2,7 (7) | 2,5 (4) |
| Vomissements | 1,9 (5) | 3,1 (5) |
| Dyspepsie | 1,1 (3) | 3,1 (5) |
| Appareil locomoteur | | |
| Arthralgie | 1,9 (5) | 2,5 (4) |
| Système nerveux | 1,9 (5) | 2,5 (4) |

| Tableau 6 Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant des antagonistes des récepteurs H₂ ou le lansoprazole dans des études comparatives à long terme de phases II et III menées en Europe | | |
|--|----------------------------------|--|
| Système ou appareil/ Terminologie COSTART | Lansoprazole (N=263) % (n) | Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine (N=161) % (n) |
| Étourdissements | | |
| Appareil respiratoire | | |
| Troubles respiratoires | 2,3 (6) | 3,1 (5) |
| Aggravation de la toux | 1,1 (3) | 2,5 (4) |

Les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients recevant un traitement au lansoprazole dans la phase initiale des études ouvertes à long terme menées en Europe sont les suivants : diarrhée (5,7 %), œsophagite (2,5 %), douleurs abdominales (2,1 %), gastrite (2,1 %), flatulences (1,3 %), céphalées (1,1 %), constipation (1,0 %) et nausées (1,0 %). L'incidence des effets indésirables signalés dans la phase initiale des études ouvertes menées en Europe était comparable à celle qui a été observée dans les études comparatives; cependant, l'incidence globale dans la phase initiale des études ouvertes était inférieure à celle qui a été observée dans les études comparatives avec les antagonistes des récepteurs H₂ (27,5 % et 49,8 %, respectivement).

Pédiatrie

Le tableau des effets indésirables chez les enfants ressemble à celui chez les adultes qui prennent le lansoprazole. Les effets indésirables le plus souvent signalés (chez deux patients ou plus) en relation avec le traitement chez des patients de un à 11 ans (n = 66) étaient la constipation (5 %) et les céphalées (3 %). Dans cette étude clinique réalisée aux États-Unis, on n'a observé aucun effet indésirable chez les enfants que l'on n'avait pas déjà observé chez les adultes.

Les effets indésirables le plus souvent signalés (au moins 3 %) en relation avec le traitement chez des patients de 12 à 17 ans (n = 87) étaient les céphalées (7 %), les douleurs abdominales (5 %), les nausées (3 %) et les étourdissements (3 %). Les étourdissements associés au traitement, dont la fréquence a été signalée chez moins de 1 % des adultes, ont été observés dans le cadre de cette étude chez trois patients adolescents atteints de RGO non érosif, et sont survenus simultanément avec d'autres événements, comme la migraine, la dyspnée et des vomissements.

Dans une autre étude, une fillette de 8½ ans a présenté des bouffées de chaleur modérées et une hypertension artérielle après avoir pris du lansoprazole à raison de 17,7 mg/m² pendant cinq jours. Toutefois, on n'a pas noté les valeurs de la tension artérielle. D'après le chercheur, ces effets sont possiblement liés au médicament à l'étude. On a donc cessé l'administration du médicament, et les symptômes sont disparus. Cette enfant a présenté les mêmes effets indésirables par la suite, lorsqu'on l'a traitée par la ranitidine.

Effets indésirables du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables supplémentaires suivants (classés par système ou appareil) ont été signalés chez moins de 1 % des patients ou sujets ayant pris part à des études nationales et internationales ou sont apparus depuis la mise en marché du lansoprazole. (Au cours du suivi effectué après la commercialisation, on a observé d'autres effets indésirables; consulter également la section **Effets indésirables du médicament déterminé après la commercialisation**).

Organisme entier : augmentation de volume de l'abdomen, réaction allergique, asthénie, candidose, carcinome, douleurs thoraciques (non précisées), frissons, œdème, fièvre, syndrome grippal, douleurs généralisées, mauvaise haleine, infection (non précisée), malaises, douleurs au cou, rigidité du cou, douleurs pelviennes;

Appareil cardiovasculaire : angine de poitrine, arythmie, bradycardie, accident cérébrovasculaire/infarctus cérébral, hypertension/hypotension artérielle, migraines, infarctus du myocarde, palpitations, choc (défaillance circulatoire), syncope, tachycardie, vasodilatation;

Appareil digestif : selles anormales, anorexie, bézoard, carcinoïde, cardiospasme, cholélithiase, colite, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, entérite, éructations, sténose œsophagienne, ulcère œsophagien, œsophagite, décoloration des selles, flatulences, nodules gastriques/polypes fundiques, gastro-entérite, troubles gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hémorragie gingivale, hématomèse, augmentation de l'appétit, augmentation de la salivation, méléna, ulcères buccaux, candidose buccale, affections du rectum, hémorragie rectale, stomatite, ténésme, soif, troubles de la langue, colite ulcéreuse, stomatite ulcéreuse;

Système endocrinien : diabète sucré, goitre, hypothyroïdie;

Système hématologique et lymphatique* : anémie, hémolyse, lymphadénopathie;

Métabolisme et nutrition : déshydratation, goutte, hyperglycémie/hypoglycémie, œdème périphérique, perte ou gain de poids;

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrite, affections des os, troubles articulaires, crampes aux jambes, douleurs musculosquelettiques, myalgie, myasthénie, synovite;

Système nerveux : rêves inhabituels, agitation, amnésie, anxiété, apathie, confusion, convulsions, dépersonnalisation, dépression, diplopie, étourdissements, labilité émotionnelle, hallucinations, hémiplégie, aggravation de l'hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, insomnie, baisse de la libido, augmentation de la libido, nervosité, névrose, paresthésie, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la pensée, tremblements, vertige;

Appareil respiratoire : asthme, bronchite, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, néoplasie du larynx, affections pleurales, pneumonie, stridor, inflammation/infection des voies respiratoires supérieures;

Peau et annexes cutanées : acné, alopecie, dermatite de contact, sécheresse de la peau, éruption fixe, anomalies de la pilosité, éruption maculopapuleuse, anomalies des ongles, prurit, éruptions cutanées, cancer de la peau, affections de la peau, transpiration, urticaire;

Organes des sens : anomalies de la vision, vision trouble, conjonctivite, surdité, sécheresse des yeux, troubles de l'oreille, douleurs oculaires, troubles ophtalmologiques, otite moyenne, parosmie, photophobie, dégénérescence rétinienne, perte du goût, altération du goût, acouphènes, lacune du champ visuel;

Appareil génito-urinaire : menstruation irrégulière, augmentation du volume des seins, sensibilité mammaire, dysménorrhée, dysurie, gynécomastie, impuissance, calculs rénaux, douleurs aux reins, leucorrhée, ménorragie, troubles de la menstruation, affections du pénis, polyurie, affections des testicules, douleurs de l'urètre, fréquence accrue du besoin d'uriner, difficulté à la miction, besoin impérieux d'uriner, vaginite.

* La majorité des cas d'effets hématologiques signalés étaient d'origine étrangère, et leur lien avec le lansoprazole n'était pas clairement établi.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Les modifications suivantes des résultats d'épreuves de laboratoire ont également été considérées comme des effets indésirables du lansoprazole : anomalies de la fonction hépatique, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (SGOT ou AST), d'alanine aminotransférase (SGPT ou ALT), de créatinine, de phosphatase alcaline, de gammaglobulines et de gammaglutamyl-transpeptidase (GGT), baisse ou augmentation du nombre de globules blancs, anomalies de la numération leucocytaire, du rapport albumine/globuline (A/G) et de la numération érythrocytaire, bilirubinémie, éosinophilie, hyperlipidémie, baisse ou augmentation des concentrations d'électrolytes, baisse ou augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de

glucocorticoïdes, augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH), augmentation ou baisse du nombre de plaquettes ou anomalies des plaquettes et augmentation des taux de gastrine. On a également signalé des anomalies des urines, dont les suivantes : albuminurie, glycosurie et hématurie. De plus, d'autres cas isolés d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ont été signalés.

La mesure des taux de SGOT (AST) et de SGPT (ALT) dans le cadre d'études comparatives avec placebo a permis de conclure que 0,4 % (4/978) et des patients ayant reçu le placebo et 0,4 % (11/2 677) des patients ayant reçu le lansoprazole ont présenté des augmentations enzymatiques dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la plage normale à la dernière visite de l'étude. Aucun des patients ayant pris le lansoprazole n'a fait état d'ictère au cours de l'étude.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours du suivi effectué après la commercialisation. On ne peut estimer leur fréquence, étant donné que ceux-ci ont été signalés à titre volontaire par une population de dimension inconnue. À cause de la nature non contrôlée de ces déclarations spontanées, on ne peut établir une relation évidente de cause à effet avec le lansoprazole.

| | |
|----------------------------------|---|
| Organisme entier : | réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie |
| Appareil digestif : | colite, hépatotoxicité, pancréatite, vomissements |
| Système sanguin et lymphatique : | agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique thrombotique |
| Métabolisme et nutrition : | hypomagnésémie |
| Appareil locomoteur : | myosite, ostéoporose et fractures associées à l'ostéoporose |
| Peau et annexes cutanées : | réactions dermatologiques graves, y compris les suivantes : lupus érythémateux cutané, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (dont certaines ont entraîné le décès) |
| Organes des sens : | troubles de l'élocution |
| Appareil génito-urinaire : | néphrite interstitielle, rétention urinaire. |

Par suite de l'exposition d'environ 240 millions de patients à l'échelle mondiale (dans le cadre à la fois de la pharmacovigilance post-commercialisation et des études cliniques), les effets indésirables ophtalmiques le plus souvent signalés sont l'amblyopie (13 cas) et la vision trouble (67 cas) d'après la terminologie MedDRA. Tous les 13 cas d'amblyopie ont été signalés en utilisant le mot ou l'expression «vision trouble ou brouillée». Seulement 2 de ces 13 cas ont été considérés comme étant graves, et tous deux sont issus de déclarations étrangères comportant que très peu de détails. Parmi les 67 cas de «vision trouble » qui ont été signalés, 10 ont été jugés comme étant graves et pourraient être associés à une névrite ou à une neuropathie optique, qu'on croie ou non liés à la prise du médicament. Dans 2 de ces 10 cas, l'un des ophtalmologistes qui les ont évalués a proposé un diagnostic de neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA). De ces 10 cas, 8 proviennent de déclarations étrangères. Seulement 2 cas graves provenant de déclarations faites aux États-Unis impliquent un rapport de vision trouble. Tous deux ont été déclarés par des consommateurs et ne comportent aucune information détaillée. Aucun médecin n'a évalué la relation possible de cause à effet dans ces deux cas.

L'abandon d'un traitement prolongé par un IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et peut résulter en une hyperchlorhydrie de rebond.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le lansoprazole est métabolisé par l'intermédiaire du système enzymatique du cytochrome P450, plus précisément par le CYP3A et le CYP2C19. Des études effectuées chez des sujets sains ont montré que le lansoprazole n'occasionnait pas d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique avec d'autres médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450, comme la warfarine, l'antipyrine, l'indométhacine, l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, la phénytoïne, la prednisone, le diazépam, la clarithromycine, le propranolol, l'amoxicilline ou la terféndine. Ces produits sont métabolisés par diverses isoenzymes du cytochrome P450, notamment CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A.

Médicaments inhibant ou induisant l'activité de l'isoenzyme CYP2C19 (tacrolimus, fluvoxamine)

L'administration concomitante de lansoprazole et de tacrolimus peut faire augmenter le taux sanguin de tacrolimus, particulièrement chez les patients ayant subi une transplantation qui sont des métaboliseurs lents ou intermédiaires du CYP2C19. Les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, sont susceptibles de faire augmenter l'exposition générale au lansoprazole.

Médicaments dont l'absorption dépend du pH

L'emploi du lansoprazole occasionne une inhibition importante et de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique; aussi, ce produit pourrait nuire à l'absorption de médicaments dont la

biodisponibilité dépend étroitement du pH gastrique (p. ex., le kétoconazole, les esters de l'ampicilline, les sels de fer et la digoxine).

Interactions médicament-médicament

Tableau 7. Interactions médicament-médicament avec le lansoprazole établie ou potentielle

| Nom du médicament pris en concomitance | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------|------------------------------|---|
| Inhibiteurs de la protéase du VIH | | ↓ inhibiteurs de la protéase | Il n'est pas recommandé d'administrer le lansoprazole avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption dépend d'un pH intragastrique acide, comme l'atazanavir et le nelfinavir, parce qu'il réduit considérablement la biodisponibilité de ces médicaments. |
| Atazanavir | É | ↓ atazanavir | Le lansoprazole entraîne l'inhibition prolongée de la sécrétion d'acide gastrique. Étant donné que l'absorption de l'atazanavir nécessite la présence d'acide gastrique, la prise concomitante de ce médicament et du lansoprazole peut provoquer une diminution de son effet thérapeutique et entraîner une résistance du VIH. Par conséquent, le lansoprazole ne doit pas être administrés avec de l'atazanavir. Il semble s'agir d'un effet de classe. |
| Clopidogrel | EC | - | L'administration concomitante de lansoprazole et de clopidogrel chez des sujets sains n'a eu aucun effet cliniquement important sur l'exposition au métabolite actif du clopidogrel ni sur l'inhibition plaquettaire induite par le clopidogrel. Aucun ajustement de la dose de clopidogrel n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en même temps qu'une dose approuvée de lansoprazole. |
| CYP450 | | | |
| Méthotrexate | É, EC | - | Des rapports de cas, des résultats d'études de pharmacocinétique populationnelles publiés et des analyses rétrospectives portent à croire que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate et (ou) de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques attribuables au méthotrexate. Cependant, aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses entre le méthotrexate administré à forte dose en concomitance avec des IPP n'a été menée. Dans une étude de pharmacocinétique ouverte avec groupe unique d'une durée de huit jours menée chez 28 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (qui devaient prendre des doses hebdomadaires de 7,5 à 15 mg de méthotrexate à long terme), l'administration pendant sept jours de naproxène à raison de 500 mg 2 f.p.j. et du lansoprazole à raison de 30 mg par jour n'a eu aucun effet sur le comportement |

| Nom du médicament pris en concomitance | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|--|----------|--|---|
| | | | pharmacocinétique du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'innocuité de cette association médicamenteuse, aucune réaction indésirable grave n'a été observée. En revanche, cette étude a été menée avec de faibles doses de méthotrexate. Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec le méthotrexate administré à fortes doses n'a été menée. |
| Sucralfate | EC | Lansoprazole: AUC ↓, C _{max} ↓ | Les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate. Au cours des essais cliniques, des antiacides ont été administrés avec le lansoprazole, et rien ne permettait de penser que cela ait pu avoir un effet sur l'efficacité du lansoprazole (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides). |
| Tacrolimus | É | Augmentation du taux sanguin | L'administration concomitante de lansoprazole et de tacrolimus peut faire augmenter le taux sanguin de tacrolimus, particulièrement chez les patients ayant subi une transplantation qui sont des métaboliseurs lents ou intermédiaires du CYP2C19. |
| Théophylline (CYP1A2, CYP3A) | EC | augmentation de 10% de la clairance de la théophylline | Il est peu probable qu'une légère augmentation de la clairance de la théophylline ait des conséquences cliniques. Il se peut que, dans certains cas, on doive adapter la posologie de la théophylline au début ou à l'arrêt d'un traitement par le lansoprazole afin d'obtenir un taux sanguin de théophylline cliniquement efficace. Il faut surveiller le patient lors de la coadministration de lansoprazole et de théophylline. |
| Warfarine | É, EC | ↑ RIN et du temps de prothrombine | Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de warfarine et d'une dose unique ou de doses multiples de 60 mg de lansoprazole n'a pas entraîné de modification du comportement pharmacocinétique des énantiomères de la warfarine ni du temps de prothrombine. Cependant, on a signalé des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine chez des patients qui avaient reçu des inhibiteurs de la pompe à protons, dont le lansoprazole, avec de la warfarine. Une augmentation du RIN et du temps de prothrombine peut causer des saignements anormaux, voire la mort. Il peut être nécessaire d'effectuer la surveillance des patients qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons avec de la warfarine pour déceler une augmentation du RIN ou du temps de prothrombine. |
| Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique | | | |

Interactions médicament-aliment

La prise de nourriture fait diminuer la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'absorption du produit d'environ 50 à 70 %. En conséquence, il est recommandé d'administrer le lansoprazole en capsules à libération prolongée le matin, avant le petit déjeuner.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Pendant un traitement par des médicaments antisécrétoires, on observe une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) attribuable à une réduction de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA pourrait donc affecter les examens à la recherche de tumeurs neuroendocriniennes. Pour éviter de tels effets, il est recommandé d'interrompre temporairement le traitement par le lansoprazole avant d'effectuer le dosage de la CgA.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient.

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ou œsophagite réfractaire, incluant les cas de syndrome (œsophage) de Barrett

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de lansoprazole une fois par jour de lansoprazole, à prendre avant le petit déjeuner pendant quatre à huit semaines (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien cicatrisée

Dans le traitement à long terme des patients chez qui l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien est cicatrisée, le lansoprazole à 15 mg, administré une fois par jour avant le petit déjeuner, s'est révélé efficace dans le cadre d'études cliniques comparatives de 12 mois (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée de Q-LANSOPRAZOLE dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien cicatrisée s'établit à 15 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Traitement initial et traitement d'entretien d'états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison

Chez les patients souffrant d'états pathologiques d'hypersécrétion, la posologie de Q-LANSOPRAZOLE varie selon le cas. Chez l'adulte, la dose de départ orale recommandée est de 60 mg une fois par jour. Il faut ajuster la posologie en fonction des besoins particuliers de chaque

patient et poursuivre le traitement aussi longtemps que l'état clinique du patient le commande. Des doses allant jusqu'à 90 mg deux fois par jour ont été administrées. Lorsqu'il y a lieu d'administrer plus de 120 mg par jour, il faut fractionner les doses. Certains patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison ont reçu un traitement continu au lansoprazole pendant plus de quatre ans (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Traitement à court terme du RGO symptomatique

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée dans le traitement des brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO s'établit à 15 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de huit semaines. Si l'on n'obtient pas de soulagement important en quatre à huit semaines, il est recommandé de faire passer d'autres tests au patient.

Reflux gastro-œsophagien (RGO) chez l'enfant (œsophagite érosive et non érosive)

Enfants de un à 11 ans

Chez l'enfant de un à 11 ans, la posologie orale recommandée est de 15 mg (chez l'enfant pesant ≤ 30 kg) et de 30 mg (chez l'enfant pesant > 30 kg) une fois par jour pendant un maximum de 12 semaines. Il peut être profitable d'augmenter la dose chez certains enfants (voir **ÉTUDE CLINIQUES**).

Enfants de 12 à 17 ans

Chez l'adolescent de 12 à 17 ans, on peut utiliser la posologie approuvée chez l'adulte.

Insuffisance hépatique

La dose de Q-LANSOPRAZOLE ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la posologie de Q-LANSOPRAZOLE n'est nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Gériatrie

La dose de lansoprazole ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il faut l'aviser de prendre cette dernière aussitôt que possible. Toutefois, s'il est temps de prendre la prochaine dose, on doit lui dire d'omettre la dose oubliée et de prendre la prochaine dose au moment prévu. Il faut aviser les patients de ne pas prendre deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Administration

Q-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) doivent être pris chaque jour avant le petit déjeuner. Dans les cas où le médicament est prescrit deux fois par jour, il doit être pris avant le petit déjeuner et avant un autre repas dans la journée. Q-LANSOPRAZOLE en capsules NE DOIVENT PAS ÊTRE CROQUÉS NI ÉCRASÉS. Les capsules doivent être avalées entières avec suffisamment d'eau avant le repas.

Emploi simultané d'antiacides

L'administration simultanée de lansoprazole et de Maalox® (hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ou de Riopan® (magaldrate) s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du lansoprazole. On peut utiliser des antiacides en même temps que le lansoprazole, au besoin. S'il faut administrer du sucralfate pendant le traitement par le lansoprazole, on doit prendre Q-LANSOPRAZOLE au moins 30 minutes avant le sucralfate (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides**). Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'antiacides et de lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a pas influé sur l'effet de ce dernier produit.

SURDOSAGE

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

Comme dans tout cas présumé de surdosage, il convient d'entreprendre un traitement visant le maintien des fonctions vitales et la suppression des symptômes. Il faut éliminer des voies gastro-intestinales toute substance non absorbée et surveiller étroitement l'état du patient. Le lansoprazole ne peut être extrait de la circulation sanguine par hémodialyse. Dans un cas de surdosage signalé, le patient a consommé 600 mg de lansoprazole sans présenter effets indésirables.

Des doses orales allant jusqu'à 5 000 mg/kg chez le rat (approximativement 1 300 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) et chez la souris (environ 675,7 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) n'ont pas entraîné de décès ni de signes cliniques.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Q-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) inhibe l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase (pompe à protons) qui catalyse l'échange des ions H^+ et K^+ . Ces produits inhibent efficacement la sécrétion acide basale ainsi que la sécrétion acide stimulée.

Pharmacodynamique

Chez le sujet sain, l'administration de doses uniques et multiples de lansoprazole en capsules à libération prolongée (gamme posologique allant de 15 à 60 mg) entraîne une diminution significative de la sécrétion basale d'acide gastrique et une augmentation également significative du pH gastrique moyen et de la période (exprimée en pourcentage) pendant laquelle ce pH demeure supérieur à 3 et 4. L'emploi de telles doses occasionne en outre une diminution significative de la sécrétion postprandiale d'acide gastrique et du volume de sécrétion gastrique. La prise de doses uniques ou multiples de lansoprazole en capsules à libération prolongée (gamme posologique allant de 10 à 60 mg) cause une baisse de la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. En outre, le lansoprazole en capsules à libération prolongée fait diminuer de façon significative la sécrétion basale d'acide gastrique et la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine chez les patients atteints d'ulcère duodénal et d'hyperchlorhydrie ainsi que la sécrétion basale d'acide gastrique chez les personnes atteintes d'ulcère gastrique.

On a analysé l'effet lié à la dose administrée en étudiant les résultats d'études de pharmacologie clinique comportant l'évaluation des effets de plus d'une dose de lansoprazole en capsules à libération prolongée. D'après les résultats obtenus, il se produit généralement une diminution de la sécrétion moyenne d'acide gastrique et une augmentation de la période moyenne pendant laquelle le pH est supérieur à 4 quand on porte la dose de 7,5 à 30 mg.

Les résultats d'études de pharmacodynamique comportant l'administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée à des sujets sains donnent à penser que la prise de doses allant de 7,5 à 10 mg est considérablement moins efficace sur le plan de l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique que celle de doses égales ou supérieures à 15 mg. À la lumière de ces résultats, l'éventail des doses de lansoprazole en capsules à libération prolongée administrées quotidiennement dans le cadre des principales études cliniques allait de 15 à 60 mg.

Pharmacocinétique

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée renferme une préparation de granulés entérosolubles de lansoprazole, aussi l'absorption du principe actif ne commence-t-elle qu'après la vidange gastrique des granulés (le lansoprazole est labile en milieu acide). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction

du temps écoulé (ASC) du lansoprazole sont à peu près proportionnelles à la dose administrée (gamme posologique allant de 15 à 60 mg), après l'administration d'une dose unique par voie orale. La prise de doses multiples de lansoprazole n'altère pas le comportement pharmacocinétique du produit, qui ne s'accumule pas dans l'organisme.

La biodisponibilité du lansoprazole en capsules à libération prolongée est très élevée. En effet, d'après les résultats d'une étude de détermination de la biodisponibilité absolue, la biodisponibilité absolue des capsules dosées à 15 et à 30 mg s'établit à 86 et à 80 %, respectivement. L'effet de premier passage est apparemment minime.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Le **tableau 8** résume la valeur des paramètres pharmacocinétiques (T_{max} , $T_{1/2}$, ASC et C_{max}) du lansoprazole administré en capsules à libération prolongée à des sujets sains (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Chez l'animal** pour connaître le résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal).

| Tableau 8 | | | | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Valeurs des paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole en capsules à libération prolongée : données regroupées tirées d'études de phase I | | | | |
| Paramètre | T_{max} (h) | $T_{1/2}$ (h) | ASC* (ng•h/mL) | C_{max}* (ng/mL) |
| Moyenne | 1,68 | 1,53 | 2133 | 824 |
| Médiane | 1,50 | 1,24 | 1644 | 770 |
| ÉT | 0,80 | 1,01 | 1797 | 419 |
| % CV | 47,71 | 65,92 | 84,28 | 50,81 |
| Min | 0,50 | 0,39 | 213 | 27 |
| Max | 6,00 | 8,50 | 14203 | 2440 |
| N [†] | 345 | 285 | 513 | 515 |

* Normalisée à la dose de 30 mg
[†] Nombre de doses administrées par paramètre étudié

Absorption

L'absorption du lansoprazole est rapide, comme en témoigne le délai moyen d'obtention du pic plasmatique (T_{max}) d'environ 1,7 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé (ASC) du lansoprazole sont à peu près proportionnelles à la dose administrée pour la gamme posologique étudiée (limite supérieure de 60 mg).

Absorption avec la prise d'aliments

La prise d'aliments fait diminuer la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'absorption du produit d'environ 50 à 70 %. De plus, les résultats d'une étude de pharmacocinétique portant sur la comparaison entre la biodisponibilité du lansoprazole consécutive à la prise d'une dose le matin (à jeun) ou l'après-midi (trois heures après un repas) ont indiqué que les valeurs de la C_{max} et de

l'ASC consécutives à l'administration matinale étaient toutes deux au moins deux fois plus élevées que les valeurs obtenues l'après-midi. En conséquence, il est recommandé d'administrer le lansoprazole en capsules à libération prolongée le matin, avant le petit déjeuner.

Absorption avec la prise d'antiacides

L'administration simultanée de lansoprazole en capsules à libération prolongée et de Maalox® (hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ou de Riopan® (magaldrate) s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du lansoprazole.

Dans le cadre d'une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique de 30 mg de lansoprazole en association avec 1 g de sucralfate chez des volontaires sains, l'absorption du lansoprazole a été retardée, et sa biodisponibilité, réduite. L'ASC du lansoprazole a été réduite de 17 %, tandis que la C_{max} a été réduite de 21 %.

Au cours d'une étude semblable dans laquelle on a administré 30 mg de lansoprazole en association avec 2 g de sucralfate, l'ASC et la C_{max} du lansoprazole ont été réduites de 32 et de 55 %, respectivement. Lorsque l'administration du lansoprazole avait lieu 30 minutes avant celle du sucralfate, la C_{max} n'était réduite que de 28 %, et l'ASC du lansoprazole ne subissait aucune variation statistiquement significative. Par conséquent, le lansoprazole peut être administré en même temps que des antiacides, mais doit être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate.

Distribution

Le volume de distribution apparent du lansoprazole est d'environ 15,7 (\pm 1,9) L, et ce dernier se distribue principalement dans le liquide extracellulaire. Le lansoprazole se lie à 97 % aux protéines plasmatiques. La clairance (Cl) corporelle totale moyenne du lansoprazole a été évaluée à 31 ± 8 L/h, et le volume de distribution (V_{ss}), à 29 ± 4 L.

Métabolisme

Le lansoprazole subit un important métabolisme dans le foie. On a trouvé deux métabolites en quantités mesurables dans le plasma, les dérivés hydroxylés sulfinyle et sulfone. Les propriétés antisécrétoires de ces métabolites sont très faibles, voire nulles. On pense que le lansoprazole est transformé en deux espèces actives capables d'inhiber la sécrétion d'acide gastrique en neutralisant le système enzymatique de l' H^+ , K^+ -ATPase (pompe à protons) sur la face sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac. Ces deux espèces actives n'entrent pas dans la circulation générale. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole est de moins de 2 heures, tandis que l'effet antisécrétoire dure plus de 24 heures. Par conséquent, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique entraînée par le produit.

Excrétion

Presque tout le lansoprazole administré en dose unique par voie orale et excrété dans les urines est transformé. Consécutivement à la prise par voie orale d'une dose unique de 30 mg de lansoprazole marqué au carbone-14 (^{14}C), environ le tiers de la dose est excrété dans les urines, et près des deux tiers sont récupérés dans les fèces. Cette constatation signifie qu'une bonne part des métabolites du lansoprazole est excrétée par voie biliaire.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (enfants de 1 à 17 ans)

Le comportement pharmacocinétique du lansoprazole a été étudié chez des enfants de un à 11 ans souffrant de reflux gastro-œsophagien (RGO), à des doses de 15 mg une fois par jour, lorsqu'ils pesaient ≤ 30 kg, et de 30 mg une fois par jour, s'ils pesaient > 30 kg. On a également étudié le comportement pharmacocinétique de ce produit chez des adolescents de 12 à 17 ans souffrant de RGO à qui l'on a donné 15 mg ou 30 mg de lansoprazole une fois par jour.

Le **tableau 9** qui suit résume la valeur des paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole lorsque ce produit est administré à des doses de 15 mg ou de 30 mg une fois par jour à des enfants de un à 11 ans et à des adolescents de 12 à 17 ans, ainsi qu'à des sujets adultes sains.

| Tableau 9 Valeur des paramètres pharmacocinétiques moyens \pm ÉT du lansoprazole chez les enfants, les adolescents et les adultes | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------|---|------------------|--------------------------------|
| Paramètre pharmacocinétique | Enfants de un à 11 ans (M97-808) | | Adolescents de 12 à 17 ans (M97-640) | | Adultes sains ≥ 18 ans |
| | 15 mg ^a | 30 mg [*] | 15 mg | 30 mg | 30 mg [†] |
| T _{max} (h) | 1,5 \pm 0,7 | 1,7 \pm 0,7 | 1,6 \pm 0,7 | 1,7 \pm 0,7 | 1,7 \pm 0,8 |
| C _{max} (ng/mL) | 790,9 \pm 435,4 | 898,5 \pm 437,7 | 414,8 \pm 215,5 | 1005 \pm 604,9 | 824 \pm 419 |
| C _{max} /D (ng/mL/mg) | - | - | 27,7 \pm 14,4 | 33,5 \pm 20,2 | 27,5 \pm 14,0 |
| ASC (ng•h/mL) | 1707 \pm 1689 | 1883 \pm 1159 | 1017 \pm 1737 | 2490 \pm 2522 | 2133 \pm 1797 |
| ASC/D (ng•h/mL/mg) | - | - | 67,8 \pm 115,8 | 83,0 \pm 84,1 | 71,1 \pm 59,9 |
| t _{1/2} (h) ^c | 0,68 \pm 0,21 | 0,71 \pm 0,22 | 0,84 \pm 0,26 | 0,95 \pm 0,31 | 1,19 \pm 0,52 |

^a Les sujets de poids corporel ≤ 30 kg ont reçu une dose de 15 mg; les sujets de poids corporel > 30 kg ont reçu une dose de 30 mg.
[†] Données recueillies auprès de sujets adultes sains; normalisées à la dose de 30 mg.
^c Moyenne harmonique \pm pseudo-écart type.

En général, le comportement pharmacocinétique du lansoprazole chez les enfants et les adolescents (âgés de un à 17 ans) souffrant de RGO est semblable au comportement pharmacocinétique chez les sujets adultes sains.

Les enfants de un à 11 ans qui pesaient ≤ 30 kg ont reçu une dose de 15 mg, et les enfants qui pesaient > 30 kg ont reçu une dose de 30 mg. Normalisée en fonction du poids corporel, la dose moyenne de lansoprazole était semblable dans les deux groupes (0,82 mg/kg dans le groupe qui a reçu la dose de 15 mg et 0,74 mg/kg dans le groupe qui a reçu la dose de 30 mg). La C_{\max} et l'ASC étaient donc semblables dans les deux groupes.

Chez les adolescents de 12 à 17 ans, on a noté une augmentation presque proportionnelle des concentrations plasmatiques dans les groupes qui avaient reçu 15 mg ou 30 mg une fois par jour. Les concentrations plasmatiques de lansoprazole n'ont pas été affectées par le poids corporel ni l'âge; des augmentations presque proportionnelles à la dose ont été observées dans les deux groupes de l'étude. Cette étude a révélé que le comportement pharmacocinétique du lansoprazole chez les adolescents était semblable à ce que l'on avait déjà signalé chez les sujets adultes sains.

Gériatrie

Les résultats d'études portant sur le comportement pharmacocinétique du lansoprazole administré par voie orale ont révélé que l'ASC est significativement plus grande et la demi-vie ($t_{1/2}$) significativement plus longue chez la personne âgée que chez le sujet jeune. L'administration de doses multiples de lansoprazole n'entraîne pas d'accumulation du médicament chez le patient âgé, puisque la demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne la plus longue enregistrée dans le cadre de ces études atteignait 2,9 heures et que le lansoprazole est administré une fois par jour. La C_{\max} est comparable chez le sujet âgé et le sujet adulte.

Sexe

Dans le cadre d'une étude comparant le lansoprazole administré par voie orale à 12 hommes et à six femmes, aucune différence relative au sexe n'a été signalée en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique et les résultats du pH gastrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi chez la femme**).

Race

La valeur des paramètres pharmacocinétiques colligés provenant de 12 études de phase I (n = 513) menées aux États-Unis sur le lansoprazole administré par voie orale a été comparée à la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques tirée de deux études menées en Asie (n = 20). L'ASC moyenne du lansoprazole chez les sujets asiatiques est approximativement le double de celle des données américaines colligées; cela dit, la variabilité interindividuelle est élevée. Les valeurs de la C_{\max} sont comparables.

Insuffisance hépatique

Comme on pourrait s'y attendre d'un médicament métabolisé principalement par le foie, la demi-vie plasmatique du lansoprazole administré par voie orale est plus longue chez le patient atteint d'hépatopathie chronique légère (catégorie A de la classification de Child-Pugh) ou modérée

(catégorie B) que chez le sujet sain (respectivement 5,2 heures et 1,5 heure). La multiplication de l'ASC par un facteur de 3,4 observée chez des insuffisants hépatiques (7096 ng•h/mL chez le sujet malade par rapport à 2645 ng•h/mL chez la personne saine) est attribuable à l'élimination plus lente du lansoprazole; la C_{max} n'est toutefois pas modifiée de façon significative chez ce type de patients. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

Insuffisance rénale

L'élimination du lansoprazole administré par voie orale est très semblable chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique légère (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] variant entre 40 et 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} allant de 20 à 40 mL/min) ou grave (Cl_{cr} inférieure à 20 mL/min) et chez le volontaire sain.

On a évalué les effets de la dialyse sur le comportement pharmacocinétique du lansoprazole sans relever de différence significative quant à l'ASC, à la C_{max} ou à la $t_{1/2}$ les jours de dialyse et les jours sans dialyse. Le dialysat ne contenait pas de lansoprazole ni de métabolite en quantité mesurable. Le lansoprazole n'est pas dialysé de façon significative.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver Q-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) dans un contenant étanche, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Q-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) est offert en capsules à libération prolongée pour administration par voie orale. Ces capsules contiennent des granulés entérosolubles dans lesquels se trouve le principe actif, le lansoprazole. Les capsules sont offertes en deux concentrations : 15 mg et 30 mg de lansoprazole.

Liste des ingrédients non-médicinaux

Outre le lansoprazole, chaque capsule à libération prolongée contient les ingrédients inactifs suivants : Dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs, D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, AD&C jaune n° 6 (capsules de 15 mg seulement), gélatine, cellulose hydroxypropyl, oxyde de fer noir (capsules de 30 mg seulement), carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylène glycol 6000, polysorbate 80, dioxyde de silice, sucrose sucre pulvérisé, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane, encre d'impression blanche (alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, povidone, propylène glycol, laque, hydroxyde de sodium et dioxyde de titane).

Formes posologiques et conditionnement

Q-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) est disponible sous forme de :

- 15 mg :** Capsule rose et verte contenant des granules blanches à blanchâtres, portant l'impression axiale 'Q' sur 'LR 15' en encre blanche sur le capuchon et le corps. Les capsules sont disponibles en flacons de 30 et 100.
- 30 mg :** Capsule rose et noire contenant des granules blanches à blanchâtres, portant l'impression axiale 'Q' sur 'LR 30' en encre blanche sur le capuchon et le corps. Les capsules sont disponibles en flacons de 30, 100 et 500.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

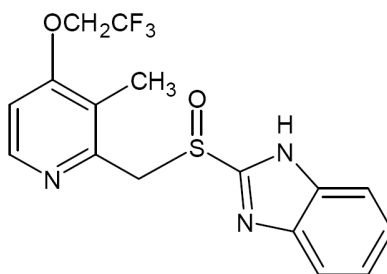
Dénomination commune: Lansoprazole

Dénomination chimique : 2-[[[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-2-pyridyl]méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

Formule moléculaire : $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

Masse moléculaire : 369,37 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le lansoprazole est une poudre cristalline, inodore, de couleur blanche à blanc-brunâtre, qui fond en se décomposant à une température d'environ 166 °C. Il est très soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, à peine soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'acétonitrile et presque insoluble dans l'eau.

PKa : 9,745

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Les deux études suivantes ont été menées pour comparer la bioéquivalence de Q-LANSOPRAZOLE (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) par rapport à Prevacid®.

- Une étude croisée, randomisée, en deux périodes, à dose unique par voie orale a été menée en insu pour comparer la bioéquivalence du lansoprazole en capsules à libération prolongée de 30 mg (QD Pharmaceuticals ULC., Toronto, Canada.) par rapport aux capsules à libération prolongée Prevacid® (Lansoprazole) de 30 mg (Distribuées par : Abbott Laboratories Limited, Québec, [Canada]) auprès de 57 adultes asiatiques sains non à jeun.
- Une étude croisée, randomisée, en deux périodes, à dose unique par voie orale a été menée en insu pour comparer la bioéquivalence du lansoprazole en capsules à libération prolongée de 30 mg (QD Pharmaceuticals ULC., Toronto, Canada.) par rapport aux capsules à libération prolongée Prevacid® (Lansoprazole) de 30 mg (Distribuées par : Abbott Laboratories Limited, Québec, [Canada]) auprès de 44 adultes asiatiques sains à jeun, dont 41 hommes et 3 femmes.

Les données de biodisponibilité comparative pour ces études sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative [études à dose unique, non à jeun]

| Lansoprazole (1 x 30 mg) À partir de données mesurées | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|---|--------------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
| Paramètre | Test* | Références [†] | Rapport (%) des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng.h/ml) | 698,886 1284,080 (132,58) | 702,272 1585,219 (148,15) | 100 | 85 à 116 |
| ASC _I (ng.h/ml) | 773,176 1425,554 (130,20) | 768,429 1758,965 (150,79) | 100 | 86 à 117 |
| C _{max} (ng/ml) | 185,268 285,774 (107,05) | 175,397 283,954 (108,62) | 106 | 92 à 121 |
| T _{max} [§] (h) | 5,000 (1,500 – 7,000) | 4,500 (2,000 – 7,000) | | |

| Lansoprazole (1 x 30 mg) À partir de données mesurées | | | | |
|---|--------------|-------------------------|---|--------------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
| Paramètre | Test* | Références [†] | Rapport (%) des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| T _{1/2} [€] (h) | 2,28 (96,30) | 2,37 (92,49) | | |

* Q-Lansoprazole (QD Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada)

[†] Prevacid[®] (fabriqué par Takeda Pharmaceuticals America Inc., et distribué par Abbott Laboratories Limited) a été acheté au Canada

[§] Exprimé uniquement sous forme de médian (plage)

[€] Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (pourcentage du coefficient de variation)

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative [études à dose unique, à jeun]

| Lansoprazole 1 x 30 mg de lansoprazole À partir de données mesurées | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|---|--------------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
| Paramètre | Test * | Références [†] | Rapport (%) des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng.h/ml) | 5071,998 6541,119 (71,27) | 4652,978 5942,220 (72,88) | 109 | 103 to 116 |
| ASC _I (ng.h/ml) | 5116,036 6757,937 (78,03) | 4805,317 6290,100 (78,42) | 107 | 102 to 113 |
| C _{max} (ng/ml) | 1217,129 1282,867 (29,73) | 1095,907 1158,862 (33,05) | 111 | 102 to 120 |
| T _{max} [§] (h) | 2,000 (1,000 – 4,500) | 2,000 (1,000 – 4,000) | | |
| T _{1/2} [€] (h) | 2,97 (73,78) | 2,97 (74,87) | | |

* Q-Lansoprazole (QD Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada)

[†] Prevacid[®] (fabriqué par Takeda Pharmaceuticals America Inc., et distribué par Abbott Laboratories Limited) a été acheté au Canada

[§] Exprimé uniquement sous forme de médian (plage)

[€] Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (pourcentage du coefficient de variation)

Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique

Dans une étude multicentrique, comparative avec placebo et à double insu menée aux États-Unis chez 214 patients présentant fréquemment des symptômes de RGO, mais ne présentant pas de signes d'érosion de l'œsophage à l'endoscopie, on a constaté un soulagement significativement plus important des brûlures d'estomac associées au RGO à la suite de l'administration de lansoprazole à 15 mg une fois par jour, jusqu'à un maximum de 8 semaines, qu'avec le placebo. On n'a observé aucun avantage supplémentaire significatif à la suite de l'administration de lansoprazole à 30 mg une fois par jour.

L'analyse des sujets retenus au début de l'étude a montré une diminution significative de la fréquence et de l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes. Après une dose unique, 45 et 39 % des patients ayant reçu du lansoprazole à 15 mg et à 30 mg respectivement ont signalé l'absence de brûlures d'estomac diurnes comparativement à 19 % des patients ayant reçu le placebo. De la même façon, 61 et 51 % des patients ayant reçu du lansoprazole à 15 mg et à 30 mg respectivement ont signalé l'absence de brûlures d'estomac nocturnes comparativement à 31 % des patients ayant reçu le placebo. On trouvera à la **figure 1** et à la **figure 2** ainsi qu'au **tableau 10** les données sur la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac pendant la période de traitement de huit semaines.

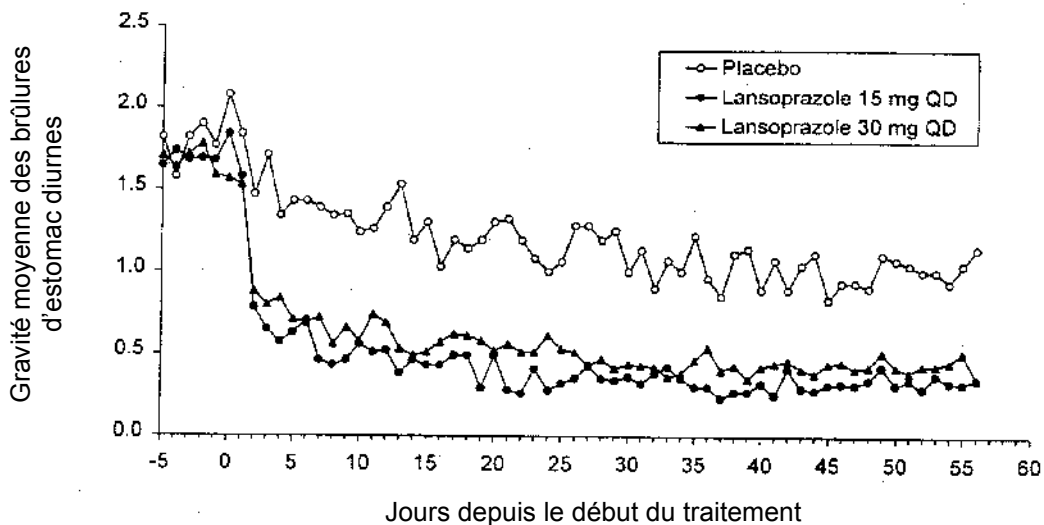


Figure 1 : Intensité moyenne des brûlures d'estomac diurnes selon le jour de l'étude chez les patients évaluable atteints de RGO non érosif (3 = forte, 2 = modérée, 1 = légère, 0 = aucune). Étude M95-300.

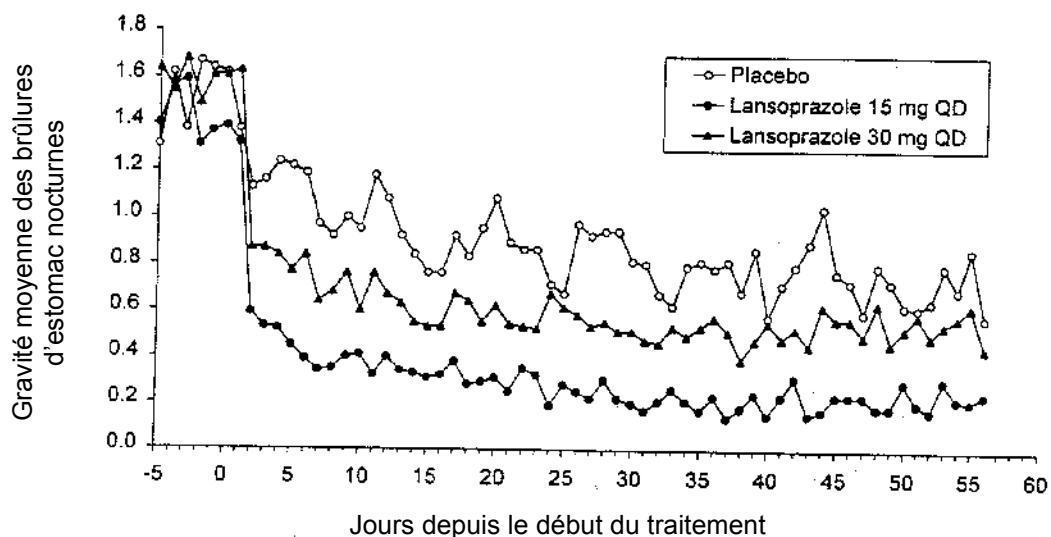


Figure 2 : Intensité moyenne des brûlures d'estomac nocturnes selon le jour de l'étude chez les patients évaluables atteints de RGO non érosif (3 = forte, 2 = modérée, 1 = légère, 0 = aucune). Étude M95-300.

| Tableau 10 | | | |
|---|----------------|---|---|
| Fréquence des brûlures d'estomac aux semaines 1, 4 et 8 chez des patients atteints de RGO non érosif (sujets retenus au début de l'étude) | | | |
| Variable | Placebo (n=43) | Lansoprazole en capsules à libération prolongée de 15 mg (n=80) | Lansoprazole en capsules à libération prolongée de 30 mg (n=86) |
| Jours sans brûlures d'estomac (%) (médiane) | | | |
| Semaine 1 | 0 | 71* | 46* |
| Semaine 4 | 11 | 81* | 76* |
| Semaine 8 | 13 | 84* | 82* |
| Nuits sans brûlures d'estomac (%) (médiane) | | | |
| Semaine 1 | 17 | 86* | 57* |
| Semaine 4 | 25 | 89* | 73* |
| Semaine 8 | 36 | 92* | 80* |
| * $p < 0,01$ comparativement au placebo. | | | |

Dans deux études multicentriques, comparatives[‡] avec ranitidine et à double insu menées aux États-Unis chez un total de 925 patients présentant fréquemment des symptômes de RGO, mais ne présentant pas de signes d'érosion de l'œsophage à l'endoscopie, on a constaté que le lansoprazole à 15 mg était supérieur à la ranitidine à 150 mg (deux fois par jour) pour ce qui est

de réduire la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes associées au RGO pendant le traitement de huit semaines. On n'a observé aucun avantage supplémentaire significatif à la suite de l'administration de lansoprazole à 30 mg une fois par jour.

‡ Au Canada, la ranitidine n'est pas indiquée dans le traitement du RGO symptomatique.

Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Le **tableau 11** présente les pourcentages des patients ayant connu une cicatrisation dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative avec placebo et à double insu menée aux États-Unis chez 269 patients qui, à leur entrée dans l'étude, présentaient une œsophagite de grade ≥ 2 (les grades 3 et 4 étant représentatifs de maladie érosive) objectivée par endoscopie.

| Tableau 11 | | | | |
|---|--|--|--|-----------------------|
| Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien | | | | |
| Semaine | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg 1 f.p.j. (N=69) | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N=65) | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 60 mg 1 f.p.j. (N=72) | Placebo (N=63) |
| 4 | 67,6 %* | 81,3 %† | 80,6 %† | 32,8 % |
| 6 | 87,7 %* | 95,4 %* | 94,3 %* | 52,5 % |
| 8 | 90,9 %* | 95,4 %* | 94,4 %* | 52,5 % |

* ($p \leq 0.001$) comparativement au placebo.
† ($p \leq 0.05$) comparativement aux lansoprazole en capsules à libération prolongée de 15 mg.

Dans cette étude, comparativement au groupe placebo, tous les groupes recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée ont signalé un soulagement significativement supérieur des brûlures d'estomac et moins de douleurs abdominales diurnes et nocturnes. Ils ont également affirmé avoir pris moins de comprimés antiacides par jour pendant moins de jours que le groupe placebo.

Toutes les doses ont fait preuve d'efficacité. Cependant, comme la cicatrisation a été plus rapide aux deux doses les plus fortes, la dose recommandée serait de 30 mg une fois par jour.

De plus, une étude multicentrique à double insu menée aux États-Unis a comparé le lansoprazole en capsules à libération prolongée à une faible dose de ranitidine chez 242 patients souffrant d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien. Le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg était significativement plus efficace que la ranitidine à 150 mg deux fois par jour, comme il est montré au **tableau 12**.

| Semaine | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N=115) | Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N=127) |
|---------|--|--|
| 2 | 66,7 %* | 38,7 % |
| 4 | 82,5 %* | 52,0 % |
| 6 | 93,0 %* | 67,8 % |
| 8 | 92,1 %* | 69,9 % |

* ($p \leq 0.001$) comparativement à la ranitidine.

De plus, les patients recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée ont signalé moins de brûlures d'estomac diurnes et nocturnes et ont pris moins de comprimés antiacides pendant moins de jours que les patients qui ont reçu la ranitidine à 150 mg deux fois par jour.

Dans le cadre de ces deux études et de plusieurs autres études de moins grande envergure menées chez des patients souffrant d'œsophagite modérée ou grave, le lansoprazole en capsules à libération prolongée a produit des taux de cicatrisation comparables à ceux qui figurent plus haut.

Une étude multicentrique à double insu comparant le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg et la ranitidine à 150 mg deux fois par jour a été menée aux États-Unis chez 151 patients souffrant d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien réfractaire à un traitement d'une durée minimum de 12 semaines à l'aide d'au moins un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine administré à la dose indiquée pour le soulagement des symptômes ou à une dose plus élevée, notamment : cimétidine à 800 mg/jour, ranitidine à 300 mg/jour, famotidine à 40 mg/jour ou nizatidine à 300 mg/jour. Le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg s'est révélé plus efficace que la ranitidine à 150 mg deux fois par jour pour cicatriser l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. Les pourcentages des patients ayant présenté une cicatrisation figurent au **tableau 13**.

Cette étude ne constitue pas une comparaison de l'efficacité des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et de celle du lansoprazole en capsules à libération prolongée, puisque tous les patients étaient réfractaires au traitement par des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine. Toutefois, elle signale que le lansoprazole en capsules à libération prolongée peut être utile chez les patients ayant connu un échec thérapeutique avec des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine.

| Tableau 13 Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien chez les patients réfractaires au traitement par des antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine | | |
|---|--|---|
| Semaine | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N=100) | Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N=51) |
| 4 | 74,7 %* | 42,6 % |
| 8 | 83,7 %* | 32,0 % |

* ($p < 0,001$) comparativement à la ranitidine.

Pédiatrie

Enfants de un à 11 ans

Dans une étude multicentrique, ouverte et non comparative réalisée aux États-Unis, on a assigné d'après leur poids corporel 66 enfants (de un à 11 ans) atteints de RGO (58 % présentaient un RGO non érosif, et 42 % présentaient une œsophagite érosive, confirmée par endoscopie) pour qu'ils reçoivent un traitement initial par le lansoprazole à la dose de 15 mg une fois par jour si leur poids était ≤ 30 kg ou de 30 mg une fois par jour si leur poids était > 30 kg; le traitement était administré pendant huit à 12 semaines. On a augmenté la dose de lansoprazole (jusqu'à 30 mg deux fois par jour) chez 24 des 66 enfants après deux semaines ou plus de traitement, s'ils demeuraient symptomatiques. D'après les résultats de l'analyse de l'efficacité, une augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour) s'est révélée utile chez certains enfants.

Après huit à 12 semaines de traitement par le lansoprazole, l'analyse des sujets retenus au début de l'étude a mis en évidence une réduction d'environ 50 % de la fréquence et de la gravité des symptômes de RGO.

Des 27 patients atteints d'œsophagite érosive, 21 ont vu leur muqueuse se cicatriser à huit semaines, et à 12 semaines, il y avait cicatrisation (confirmée par endoscopie) chez 100 % des patients (**tableau 14**).

| Tableau 14 Amélioration des symptômes du RGO (enfants de un à 11 ans) | |
|---|-------------------------------|
| RGO | Visite finale* % (n/N) |
| RGO symptomatique Amélioration des symptômes du RGO [†] | 76 % (47/62 [‡]) |
| Œsophagite érosive Amélioration des symptômes du RGO ^b Taux de cicatrisation | 81 % (22/27) 100 % (27/27) |

* À la semaine 8 ou à la semaine 12
[†] Symptômes évalués d'après le journal du patient tenu par le parent ou le tuteur
[‡] Aucune donnée pour quatre patients

Les concentrations médianes de gastrine sérique à jeun ont augmenté de 89 % et sont passées de 51 pg/mL au départ à 97 pg/mL [écart interquartile (du 25^e au 75^e percentile) de 71 à 130 pg/mL] à la visite finale.

Dans cette étude, les doses de 15 et de 30 mg de lansoprazole étaient sans danger et bien tolérées au sein de cette population d'enfants (de un à 11 ans). L'augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour au besoin) n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables, ni à aucune tendance apparente en ce qui a trait aux effets indésirables. Aucun changement cliniquement significatif dans les résultats des épreuves de laboratoire, les signes vitaux, ni l'examen physique n'a été noté chez ces enfants sur une période de huit à 12 semaines. Les augmentations des concentrations de gastrine sérique concordaient avec ce que l'on a observé dans des études réalisées sur des adultes. On n'a observé ni tendance ni changement cliniquement significatif, compte tenu des résultats de la biopsie de l'estomac, y compris les résultats d'analyse des cellules endocrines provenant d'autres régions que l'antrum, d'après la numération des cellules positives après coloration de Grimelius et d'après la classification modifiée de Solcia pour la durée de l'étude.

Enfants de 12 à 17 ans

Dans une étude multicentrique de phase I, à répartition aléatoire et à double insu, on a comparé le profil pharmacocinétique du lansoprazole chez des adolescents de 12 à 17 ans et à celui d'adultes sains qui ont pris part à des études antérieures et on a étudié le profil pharmacodynamique ainsi que l'innocuité de ce médicament chez des adolescents souffrant de RGO symptomatique. L'étude consistait en une période de prétraitement de sept jours et d'une période de traitement de cinq jours. On a réparti les adolescents au hasard en proportion égale et ils ont reçu soit le lansoprazole à 15 mg une fois par jour ou le lansoprazole à 30 mg une fois par jour pendant cinq jours avant le petit déjeuner ou le premier repas de la journée.

Cette étude a permis de montrer que le comportement pharmacocinétique du lansoprazole était semblable chez les adolescents qui ont pris part à cette étude et chez les sujets adultes sains qui ont pris part à des études antérieures. Tant la C_{max} que l' ASC_{0-24} du lansoprazole ont augmenté proportionnellement à la dose (de 15 à 30 mg) au cours de l'administration par voie orale une fois par jour pendant cinq jours. On a constaté une augmentation significative du pH gastrique moyen sur 24 heures après cinq jours d'administration du lansoprazole à raison de 15 ou de 30 mg chez les adolescents qui ont participé à cette étude, ce qui est conforme aux résultats des études sur des sujets adultes sains. On a observé la même chose pour ce qui est du pourcentage du temps où le pH gastrique était supérieur à 3 ou à 4. En outre, le lansoprazole à 30 mg une fois par jour a fait augmenter de façon significative le pourcentage du temps où le pH gastrique était supérieur à 5.

Les sujets des deux groupes qui ont pris le lansoprazole (15 mg une fois par jour ou 30 mg une fois par jour) ont vu s'améliorer leurs symptômes de reflux malgré la courte durée du traitement. De plus, 69 % des sujets qui ont pris le lansoprazole à 15 mg une fois par jour et 74 % de ceux qui ont pris le lansoprazole à 30 mg une fois par jour ont indiqué que les symptômes de reflux s'étaient atténués durant la courte période qu'a duré le traitement par le lansoprazole.

Traitement d'entretien à long terme de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Études menées aux États-Unis

Deux études indépendantes multicentriques, comparatives avec placebo et à double insu ont été menées chez des patients chez qui l'endoscopie objectivait la cicatrisation de l'œsophagite. Au cours d'une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement moindre, chez les patients recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée par comparaison avec les sujets du groupe placebo (**tableau 15**).

| Tableau 15 Taux de rémission objectivée par endoscopie (étude menée aux États-Unis) | | | | | |
|--|--|---------------------------|---|---|--|
| Étude | Médicament | Nombre de patients | Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 3 mois | Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 6 mois | Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 12 mois |
| 1 | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg, 1 fois par jour | 59 | 83%* | 81%* | 79%* |
| | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg, 1 fois par jour | 56 | 93%* | 93%* | 90%* |
| | Placebo | 55 | 31% | 27% | 24% |
| 2 | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg, 1 fois par jour | 50 | 74%* | 72%* | 67%* |
| | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg, 1 fois par jour | 49 | 75%* | 72%* | 55%* |
| | Placebo | 47 | 16% | 13% | 13% |

% = Estimation basée sur la table de survie
*(p≤0,001) comparativement au placebo

Sans égard au grade d'origine de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 et à 30 mg a fait preuve d'une efficacité comparable pour ce qui est du maintien de la rémission.

Études menées en Europe

La première étude – étude comparative, multicentrique et prospective, à répartition aléatoire et à double insu – a été menée chez des patients chez qui l'endoscopie objectivait la cicatrisation de l'œsophagite. Au cours d'une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement moindre, chez les patients recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée comparativement à ceux qui ont reçu la ranitidine (**tableau 16**).

| Tableau 16 Taux de rémission objectivée par endoscopie (études menées en Europe) | | | |
|---|---------------------------|---|--|
| Médicament | Nombre de patients | Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 6 mois | Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 12 mois |
| Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg, 1 fois par jour | 80 | 81,1 %* | 66,1 %* |
| Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg, 1 fois par jour | 71 | 85,6 %* | 77,4 %* |
| Ranitidine 300 mg, 2 fois par jour | 70 | 38,1 % | 29,8 % |
| % = Estimation basée sur la table de survie. *(p≤0,001) comparativement à la ranitidine | | | |

La deuxième étude – étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire – a été effectuée chez des patients symptomatiques chez qui l'endoscopie objectivait un rétrécissement de l'œsophage secondaire à l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. La proportion de patients nécessitant une redilatation au cours de la période de 12 mois était plus élevée dans le groupe recevant la ranitidine que dans le groupe qui a reçu le lansoprazole, mais la différence n'était pas statistiquement significative (**tableau 17**).

| Tableau 17 Proportion des patients nécessitant une redilatation (étude menée en Europe) | | |
|--|---|--|
| Période | Proportion des patients nécessitant une redilatation | |
| | Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg, 1 fois par jour | Ranitidine 300 mg 2 fois par jour |
| Mois 6 | 31,4 % (22/70) | 40,8 % (29/71) |
| Mois 12 | 34,3 % (24/70) | 46,5 % (33/71) |

États pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison

Dans trois études ouvertes menées chez 57 patients qui présentaient des états pathologiques d'hypersécrétion, comme le syndrome de Zollinger-Ellison (ZE) avec ou sans adénomes endocriniens multiples, le lansoprazole en capsules à libération prolongée a inhibé de façon significative la sécrétion d'acide gastrique et a permis de maîtriser les symptômes de douleur, de diarrhée et d'anorexie. À des doses allant de 15 mg aux deux jours à 180 mg par jour, le taux de sécrétion basale d'acide a été maintenu au-dessous de 10 mEq/h chez les patients n'ayant jamais fait l'objet d'une intervention chirurgicale gastrique et au-dessous de 5 mEq/h chez ceux qui avaient déjà fait l'objet d'une telle intervention.

La majorité des patients étudiés ont reçu le lansoprazole pendant un à trois ans (**tableau 18**). Les doses initiales ont été ajustées selon les besoins individuels des patients, et il a fallu ajuster de nouveau la posologie chez certains patients après un certain temps (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Le lansoprazole en capsules à libération prolongée a été bien

toléré à ces doses élevées pendant de longues périodes (plus de quatre ans dans certains cas). Chez la plupart des patients atteints du syndrome de ZE, le lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a pas influé sur les taux de gastrine sérique. Cependant, ces derniers ont augmenté à des taux dépassant les taux de départ chez certains patients.

Comme il contrôle la sécrétion acide, le lansoprazole s'est également révélé efficace pour maîtriser les symptômes secondaires à l'augmentation de la sécrétion acide. De surcroît, le lansoprazole a été efficace pour cicatrifier l'ulcère duodéal ou gastrique et l'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien.

| Tableau 18 | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Faits saillants des principales études sur le syndrome de Zollinger-Ellison | | | |
| | Étude 1 (N=21) | Étude 2 (N=30) | Étude 3 (N=6) |
| Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien | 20 | 28 | 6 |
| Âge (ans) | | | |
| Moyenne | 49 | 50 | 56 |
| Plage | 27-68 | 22-88 | 35-76 |
| Sexe (nombre de patients) | | | |
| Hommes | 10 | 20 | 5 |
| Femmes | 11 | 10 | 1 |
| Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h) | | | |
| Moyenne | 38,7 | 32,6* | 31,8 |
| Plage | 9,9-143,9 | 5,5-96,5 | 13,4-64,5 |
| Durée du suivi (ans) | | | |
| Moyenne | 2,6 | 1,4 | 1,2 |
| Plage | 0,5-3,8 | 0,2-2,5 | 0,1-1,6 |
| Nombre de patients suivis : | | | |
| > 1 an | 17 | 17 | 4 |
| > 2 ans | 15 | 11 | 0 |
| > 3 ans | 9 | 0 | 0 |
| Nombre de patients à la dernière visite d'entretien ⁺ | 20 | 25 | 5 |
| Dose de lansoprazole/24h à la dernière visite d'entretien | | | |
| Moyenne | 60 | 60 | 15 |
| Plage | 30-120 | 30-180 | 7,5-150 |
| % (nombre de patients chez qui le taux de sécrétion basale d'acide était < 10 mEq/h) à la dernière visite d'entretien | 95 (19) | 96 (24) | 100 (5) |
| % des patients chez qui la dose a été ajustée entre la fin de la période d'ajustement et la dernière visite d'entretien | | | |

| | | | |
|---|--|---|----|
| Augmentation | 15 | 20 | 20 |
| Réduction | 45 | 40 | 60 |
| Aucun ajustement | 40 | 40 | 20 |
| * Le taux de sécrétion basale d'acide au départ donné est celui des 18 patients atteints du syndrome de ZE n'ayant jamais fait l'objet d'une gastrectomie. Les taux de sécrétion basale d'acide au départ pour le reste des patients dans l'étude 2 sont les suivants : | | | |
| | S. de ZE avec antécédents de gastrectomie (n = 4) | Cas d'hypersécrétion (n = 8) | |
| Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h) | | | |
| Moyenne | 9,2 | 21,2 | |
| Plage | 5,5-17,0 | 8,2-36,5 | |
| + La dernière visite de la phase d'entretien se définit comme la dernière visite incluse dans le sommaire intérimaire des données. | | | |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Pharmacodynamique

Des études de pharmacologie préclinique ont permis de cerner le mécanisme d'action *in vitro* et d'établir l'efficacité *in vivo* du lansoprazole. Administré par voie orale, ce produit semble atteindre les cellules pariétales de l'estomac sous forme de molécule mère non chargée, pour se transformer dans les canalicules sécrétoires en métabolites chargés qui se lient directement au groupe sulfhydryle de l'H⁺, K⁺-ATPase canaliculaire. La famotidine ne parvient pas à supprimer la sécrétion acide provoquée par le stress et l'action du désoxyglucose, non plus qu'à empêcher l'apparition des lésions gastriques consécutives à la prise d'éthanol. De plus, la famotidine est significativement moins puissante que le lansoprazole quant à la prévention de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien et à la baisse de résistance de la barrière muqueuse.

Ces données incitent à penser que le lansoprazole est aussi puissant que l'oméprazole, autre inhibiteur de la pompe à protons; il n'est peut-être pas aussi puissant que les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine, mais, comme il a un effet supprimeur plus généralisé sur la sécrétion acide, son emploi est associé à une accélération de la cicatrisation des lésions.

D'après les résultats d'études pharmacologiques générales portant sur des modèles animaux, l'emploi du lansoprazole ne tend pas à provoquer d'effet néfaste. Ainsi, on n'a décelé aucun effet gastro-intestinal pouvant constituer une contre-indication. L'administration de doses de

lansoprazole 200 fois plus élevées que celles qui devraient être données à l'humain n'a pas d'effet sur la contraction des muscles lisses ni le transit gastro-intestinal. On a en outre constaté des effets bénéfiques du composé sur l'hémodynamique gastrique dans des conditions de choc expérimental. Aucun effet neuropharmacologique notable n'a été observé. Le lansoprazole ne modifie pas le relâchement musculaire, l'activité anticonvulsivante, l'analgésie ni les réactions hypothermiques. Enfin, ce composé n'exerce aucun effet décelable sur les réactions des systèmes nerveux central et autonome.

L'étude pharmacologique du lansoprazole a également permis de constater que ce produit n'a pas d'effet notable sur la physiologie de l'appareil cardiovasculaire. En effet, l'administration de doses au moins 600 fois plus élevées que les doses devant être données à l'humain n'a entraîné aucun effet appréciable sur la tension artérielle et les fréquences cardiaque et respiratoire. De même, le lansoprazole ne perturbe pas l'équilibre hydro-électrolytique.

Il a été prouvé que l'efficacité tant *in vitro* qu'*in vivo* du lansoprazole est comparable à celle d'un autre inhibiteur de la pompe à protons, l'oméprazole. De surcroît, le lansoprazole s'est révélé plus efficace qu'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, la famotidine. L'absence remarquable d'effet néfaste, mise en évidence chez une grande variété d'espèces animales, donne à penser que le lansoprazole agit sur un site très spécifique dans le compartiment sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac.

Pharmacocinétique

Chez des souris, des rats et des chiens ayant reçu par voie orale du lansoprazole marqué au carbone-14 en suspension dans de la gomme arabique ou en capsule de gélatine, l'absorption de la radioactivité s'élevait à 27 et à 37 % chez la souris et le rat respectivement, et variait entre 63 et 87 % chez le chien. Cependant, à cause de la dégradation et de la biotransformation par le foie de la dose absorbée, la biodisponibilité du produit radiomarké était beaucoup moins élevée et correspondait à 4 % chez la souris et le rat et à 22 % chez le chien. Les pics plasmatiques de la molécule mère ont été atteints dans les deux heures suivant l'administration chez les trois espèces animales, la concentration plasmatique augmentant généralement avec la dose reçue. Chez le singe, on a relevé une grande variabilité entre les sujets, les pics plasmatiques (C_{max}) étant atteints de 0,5 à 6 heures après la prise orale d'une dose correspondant à 50 mg/kg de lansoprazole en suspension dans de la gomme arabique. L'ASC consécutive à la prise orale de lansoprazole variait de 10 à 1 230 ng•h/mL chez la souris (dose allant de 1,5 à 50 mg/kg), de 30 à 9 639 ng•h/mL chez le rat (dose allant de 2 à 150 mg/kg), de 450 à 8 800 ng•h/mL chez le chien (dose allant de 0,5 à 50 mg/kg), et de 4 750 ± 4 990 ng•h/mL chez le singe (dose de 50 mg/kg). La demi-vie du produit variait entre 0,2 et 1,2 heure chez la souris et le rat et tendait à s'allonger avec la dose administrée; chez le chien, elle variait entre 0,6 et 1,7 heure en moyenne et s'établissait à 3,3 heures chez le singe. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} consécutives à l'administration de doses multiples à des souris et à des rats étaient relativement uniformes; elles variaient chez le singe et diminuaient de façon appréciable chez le chien. Le résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du lansoprazole figure au **tableau 19**. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour connaître les paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole chez l'humain). Après l'administration par voie orale ou intraveineuse de 2 mg/kg d'un mélange racémique de

lansoprazole à des rats et à des chiens, les valeurs de la C_{max} , de l'ASC ou de ces deux paramètres quant à l'énantiomère (+) étaient de deux à trois fois plus élevées que celles qui caractérisent l'énantiomère (-). D'après les résultats d'études in vitro portant sur un mélange racémique de lansoprazole et des isomères individuels de ce produit mis en présence de foie de rat et de chien (surnageant obtenu par centrifugation à 9 000 g), il semble que l'isomère (-) est métabolisé plus rapidement que l'isomère (+), comme en témoigne sa concentration plasmatique moins élevée. Ces deux énantiomères semblent inhiber la sécrétion acide à peu près dans la même mesure.

Chez le rat et le chien, les métabolites circulants comprennent les dérivés sulfide (M-I), benzimidazole (M-III), 5-hydroxysulfide (M-IV), 5-hydroxylansoprazole (M-VI), sulfone (M-VII), 5-hydroxysulfone (M-IX) et hydroxyméthyle (M-X) (voir **figure 3**). On n'a pas encore caractérisé ces métabolites sur le plan pharmacocinétique. Cependant, l'étude des pics plasmatiques (C_{max}) consécutifs à des prises orales a permis de prouver que, chez la souris, le rat et le chien, la concentration plasmatique de tous les métabolites confondus est de 1,3 à 19 fois plus élevée que celle de la molécule mère. La demi-vie de ces métabolites variait en moyenne entre une et trois heures chez la souris et entre huit et 11 heures chez le rat et le chien.

| Tableau 19 | | | |
|---|-------------------|----------------|-----------------|
| Résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal | | | |
| Paramètre | Souris | Rat | Chien |
| Prise orale (en mg/kg) | (1,5 - 50) | (2-150) | (0,5-50) |
| Plasma | | | |
| Lansoprazole | | | |
| C_{max} (ng/mL) | 30 - 1840 | 10 - 2872 | 350 - 3470 |
| T_{max} (h) | 0,17 - 0,34 | 0,25 - 2 | 0,25 - 2 |
| $t_{1/2}$ (h) | 0,2 - 1,1 | 0,3 - 1,2 | 0,6 - 1,7 |
| ASC (ng•h/mL) | 10 - 1230 | 30 - 9639 | 450 - 8800 |
| Métabolites | | | |
| C_{max} (ng Eq/mL) | 210 - 15600 | 140 - 4290 | 450 - 7490 |
| T_{max} (h) | 0,17 - 0,34 | 0,5 - 1 | 1 - 2 |
| $t_{1/2}$ (h) | 1,4 - 3,1 | 8 - 11,9 | 7,9 - 11,1 |
| ASC (ng Eq•h/mL) | 260 - 17370 | 1130 - 38100 | 4410 - 62700 |
| Excrétion | | | |
| Urines (% de la dose) | | 17,9 | 12 - 24,6 |
| Fèces (% de la dose) | | 81,0 | 67,5 - 83,7 |
| Bile (% de la dose) | | 59,6 | 42,6 |
| Métabolisme | | | |
| Urines (% de la dose) | | | |
| Lansoprazole | | 0,1 | 0 - 0,1 |
| M-II à M-V | | 1,4 - 1,9 | 0,2 - 1,5 |
| M-VI à M-IX | | 0,2 - 1,3 | 0,2 - 1,3 |
| M-X | | 3,6 | 1,3 |
| Fèces (% de la dose) | | | |
| Lansoprazole | | 0,8 | 0 - 1,2 |
| M-I, M-III | | 0,7 - 1,0 | 0,7 - 1,5 |
| M-II | | 8,7 | 0 - 14,8 |

| Tableau 19 | | | |
|---|---------------|------------|--------------|
| Résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal | | | |
| Paramètre | Souris | Rat | Chien |
| M-IV | | 18,5 | 14,9 - 33,4 |
| M-V à M-X | | 0,6 - 1,7 | 0,7 - 3,5 |
| Bile (% de la dose) | | | |
| Lansoprazole | | 0,2 | |
| M-I à M-III | | 0,1 - 1,5 | |
| M-IV | | 10,7 | 6,0 |
| M-V,M-VII,M-VIII | | 0,6 - 1,0 | |
| M-VI | | 1,8 | 8,0 |
| M-IX | | 4,1 | 3,7 |
| Les métabolites M-I à M-X sont identifiés dans la figure 3. | | | |

Liaison aux protéines

Le lansoprazole se lie en grande partie aux protéines plasmatiques. Chez le rat et le chien, à des concentrations allant de 10 à 5 000 ng/mL, la liaison aux protéines plasmatiques varie de 92 à 96 %. On n'a pas étudié la liaison du lansoprazole aux protéines plasmatiques chez la souris.

Distribution et accumulation

On a effectué chez le rat des études de distribution et d'accumulation du lansoprazole dans les tissus et, chez la souris, une étude d'accumulation. Il n'est fait état d'aucune étude de distribution tissulaire chez le chien. Chez des rats ayant reçu une dose de 2 mg/kg par voie orale, le lansoprazole est rapidement distribué partout dans l'organisme; les concentrations dans les intestins, l'estomac, le foie, les reins et la glande thyroïde de ces animaux sont relativement élevées. Le rapport tissu: plasma s'établit à 2:35 dans ces organes. La concentration de lansoprazole mesurée dans le cerveau et tous les autres tissus examinés était moins élevée que la concentration plasmatique. Après l'administration par voie orale de doses radiomarquées multiples (2 mg/kg/jour) pendant sept jours, on a noté que la radioactivité plasmatique et tissulaire était légèrement élevée, et que les schémas globaux de distribution étaient semblables. Le parallélisme des courbes d'excrétion cumulative et des doses administrées donne à penser que le médicament administré quotidiennement s'accumule peu dans les tissus. La plus grande partie du médicament est éliminée de tous les tissus, sauf la thyroïde, dans les 72 heures suivant la prise des doses, que celles-ci soient uniques ou multiples. Chez la souris, le schéma de distribution tissulaire obtenu 24 heures après la prise orale d'une dose unique de 1,5 mg/kg se compare au schéma observé chez le rat. Chez la souris et le rat, l'administration de fortes doses (50 mg/kg/jour) de lansoprazole pendant 26 jours par voie orale s'est traduite par l'accumulation du médicament dans le plasma et presque tous les tissus.

Le lansoprazole pénètre facilement dans les cellules pariétales de la muqueuse gastrique du rat pour y rester pendant 24 heures. La concentration de la molécule mère dans la muqueuse est

demeurée de deux à cinq fois plus élevée que la concentration plasmatique jusqu'à six heures après l'administration intraveineuse d'une dose correspondant à 2 mg/kg; cette constatation appuie le concept selon lequel le lansoprazole supprime la sécrétion acide en inhibant l'enzyme H^+ , K^+ -ATPase dans ces cellules.

Induction et inhibition enzymatiques

Chez le rat, l'administration par voie orale de lansoprazole à raison de 150 mg/kg/jour pendant cinq jours a occasionné une induction modérée des oxydases microsomiales à fonction mixte dans le foie. Les taux des protéines microsomiales, du cytochrome P450 total et du cytochrome b_5 ont augmenté de 12 à 45 %, tandis que l'activité de la p-nitroanisole O-déméthylase et de la p-nitrophényl glucuronyltransférase a doublé ou triplé. En outre, l'incubation de microsomes de foie de rat en présence de lansoprazole (de 60 à 1 500 mcg de lansoprazole par gramme de foie) a donné lieu à l'inhibition du métabolisme *in vitro* de l'aminopyrine, de l'aniline et du p-nitroanisole dans une mesure allant de 8 à 71 %. Ces données incitent à penser que la prise de lansoprazole pendant une courte durée peut inhiber certaines enzymes métabolisantes, alors que l'emploi prolongé de ce produit peut induire la formation de telles enzymes.

Voies métaboliques

La réalisation d'études *in vitro* a permis de démontrer que, chez le rat, le lansoprazole est métabolisé de façon privilégiée dans le foie, mais on a également constaté qu'il faisait l'objet d'une biotransformation dans le sang entier, les reins et, surtout, les excréments. Le lansoprazole est labile en milieu acide; on a également rapporté qu'il était dégradé dans l'intestin. Au total, dix métabolites (classés de M-I à M-X) ont été isolés dans des prélèvements biologiques provenant de rats et de chiens. Bon nombre de ces métabolites ont été isolés sous forme de sulfates ou conjugués à l'acide glucuronique. Les voies métaboliques du lansoprazole sont illustrées à la **figure 3**.

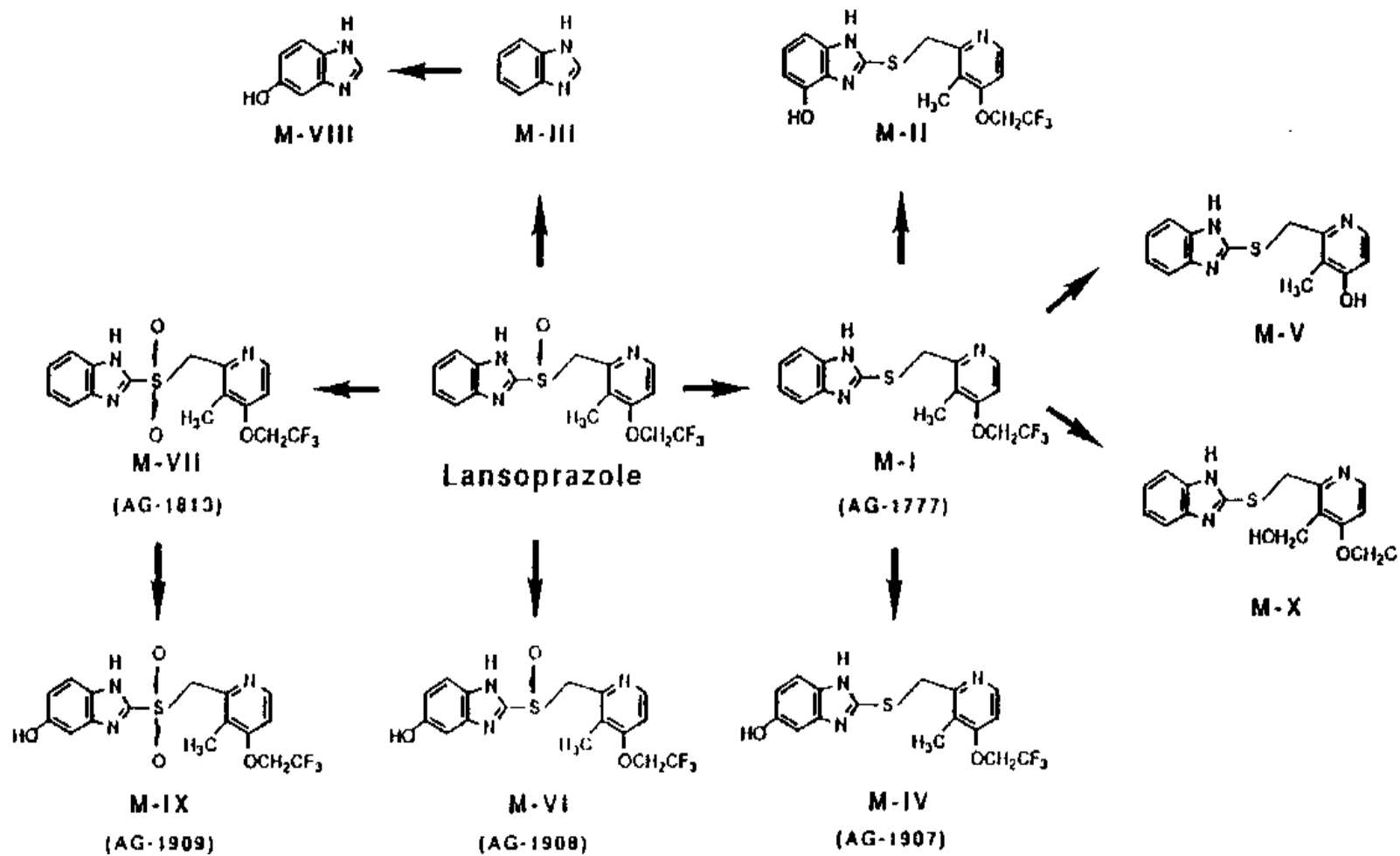


Figure 3 : Voies métaboliques hypothétiques du lansoprazole chez le rat et le chien.

Le lansoprazole est métabolisé grâce aux voies suivantes : 1) réduction et oxydation du groupe sulfoxide donnant lieu à la formation des dérivés sulfide (M-I) et sulfone (M-VII); 2) hydroxylation de l'anneau benzimidazole donnant lieu à la formation des dérivés 6-hydroxysulfide (M-II), 5-hydroxysulfide (M-IV), 5-hydroxylansoprazole (M-VI), 5-hydroxybenzimidazole (M-VIII) et 5-hydroxysulfone (M-IX); 3) hydroxylation du groupe méthyle de l'anneau pyridine (M-X); 4) désalkylation (M-V); et 5) élimination du groupe pyridyle-méthyle-sulfinyle donnant lieu à la formation du dérivé benzimidazole (M-III).

Excrétion

L'excrétion du lansoprazole et de ses métabolites s'effectue par voies urinaire et fécale. Environ 12 à 25 % de la dose administrée sont récupérés dans les urines, et de 68 à 84 % sont excrétés dans les fèces, principalement par voie biliaire. Les métabolites M-II à M-X (libres et conjugués) récupérés dans l'urine de rat et de chien représentent de 0,2 à 3,6 % de la dose administrée. On n'a décelé aucune trace du dérivé sulfide (M-I) et de la fraction libre de la molécule mère dans l'urine.

Une petite partie du lansoprazole se retrouve sous forme inchangée dans les fèces (environ 1 % de la dose administrée), tandis que les principaux métabolites isolés dans les excréments sont les dérivés 5-hydroxysulfide (M-IV) et 4-hydroxysulfide (M-II) libres, qui représentent respectivement de 15 à 33 % et de 9 à 15 % environ de la dose administrée chez le rat et le chien. On a également décelé les huit autres métabolites en quantités représentant individuellement de 0,6 à 3,5 % de la dose administrée, sans toutefois caractériser près de la moitié de ces produits de transformation. Tous les métabolites connus étaient présents dans la bile de rat sauf le dérivé hydroxyméthyl (M-X). Les dérivés 5-hydroxysulfide (M-IV), 5-hydroxylansoprazole (M-VI) et 5-hydroxysulfone (M-IX) étaient les principaux métabolites isolés dans la bile de rat et de chien et représentaient respectivement de 6 à 11 %, de 2 à 8 % et 4 % de la dose administrée. Comme dans le cas des métabolites fécaux, un grand nombre des métabolites biliaires n'ont pas été caractérisés. Les données relatives à l'excrétion du lansoprazole sont résumées au **tableau 20**.

| Espèce | Dose (mg/kg) | Voie d'adm. | Pourcentage de la dose marquée au carbone-14 | | |
|--------|-----------------|-------------|--|-------|------|
| | | | Urine | Fèces | Bile |
| Rat | 2 | orale | 17,9 | 81,0 | |
| | 2-D | orale | 16,7 | 81,5 | |
| | 2 | i.d. | 13,2 | 20,8 | 59,6 |
| Chien | 2 | orale | 12 | 83,7 | |
| | 0,5 | orale | 24,6* | 67,5 | |
| | 0,5 | i.v. | 28,4* | 63,9 | |
| | 0,5 | i.v. | | | 42,6 |
| Humain | ca. 0,43 | orale | 32,2 | 64,3 | |

* y compris l'urine recueillie au fond de la cage; D= dose quotidienne; i.v. = par voie intraveineuse; i.d. = par voie intraduodénale

Chez l'humain

Mode d'action

Le lansoprazole appartient à une classe de composés dotés de propriétés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne possèdent aucune propriété anticholinergique ou antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, mais qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique du système enzymatique de l'H⁺, K⁺-ATPase situé sur la face sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac. Étant donné que ce système enzymatique est considéré comme la pompe à acide (protons) des cellules pariétales, le lansoprazole a été qualifié d'inhibiteur de la pompe à protons, car il bloque la dernière étape de la production d'acide. Cet effet, lié à la dose administrée, entraîne l'inhibition de la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que la sécrétion stimulée d'acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique consécutive à l'administration d'une seule dose dure jusqu'à 36 heures. En conséquence, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

Activité antisécrétoire

La prise orale de lansoprazole occasionne une diminution significative de la sécrétion basale d'acide gastrique de même qu'une augmentation également significative du pH gastrique moyen et de la période (exprimée en pourcentage) pendant laquelle ce pH demeure supérieur à 3 et à 4. L'emploi du lansoprazole fait aussi diminuer de façon significative la sécrétion postprandiale d'acide gastrique, le volume de sécrétion gastrique ainsi que la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. Chez les patients atteints d'hyperchlorhydrie, la prise de lansoprazole entraîne une baisse significative de la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que de la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. Le lansoprazole inhibe l'augmentation du volume de sécrétion, de l'acidité gastrique et de la sécrétion acide normalement déclenchée par l'insuline.

Dans le cadre d'une étude croisée comparant le lansoprazole à 15 et à 30 mg et l'oméprazole à 20 mg administrés pendant cinq jours, on a observé les effets suivants sur le pH gastrique consécutifs à la prise du lansoprazole (**tableau 21**).

| Paramètre | Valeur de départ | Lansoprazole 15 mg | Lansoprazole 30 mg | Oméprazole 20 mg |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| pH moyen sur 24 heures | 2,05 | 4,03 [†] | 4,91* | 4,16 [†] |
| pH nocturne moyen | 1,91 | 3,01 [†] | 3,80* | 3,04 [†] |
| Période de pH gastrique >3 (en %) | 18 | 59 [†] | 72* | 61 [†] |
| Période de pH gastrique >4 (en %) | 12 | 49 [†] | 66* | 51 [†] |

Nota : Un pH gastrique supérieur à 4 correspond à une réduction de 99 % de l'acidité gastrique.
* $p < 0,05$ comparativement aux valeurs de départ, lansoprazole à 15 mg et oméprazole à 20 mg.
[†] $p < 0,05$ comparativement aux valeurs de départ seulement.

Dans cette étude, l'administration de la dose initiale de lansoprazole à 30 mg a fait augmenter le pH gastrique en une à deux heures, celle du lansoprazole à 15 mg, en deux à trois heures, et celle de l'oméprazole à 20 mg, en trois à quatre heures. Après l'administration de doses multiples (une dose par jour), l'augmentation du pH gastrique est survenue dans l'heure suivant l'administration de la dose de lansoprazole à 30 mg. Le lansoprazole à 15 mg et l'oméprazole à 20 mg ont mis une à deux heures pour faire augmenter le pH gastrique.

On estime que des taux plus élevés de suppression acide potentialiseraient l'activité des antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H. pylori*. La période (en pourcentage) pendant laquelle le pH gastrique était supérieur à 5 et à 6 a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée sur le lansoprazole en capsules à libération prolongée administré une fois, deux fois et trois fois par jour (**tableau 22**).

| Paramètre | 30 mg 1 f.p.j. | 15 mg 2 f.p.j. | 30 mg 2 f.p.j. | 30 mg 3 f.p.j. |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Période de pH supérieur à 5 (en %) | 43 | 47 | 59+ | 77* |
| Période de pH supérieur à 6 (en %) | 20 | 23 | 28 | 45* |
| + (p<0,05 comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg une fois par jour) | | | | |
| * p<0,05 comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg une fois par jour, à 15 mg 2 f.p.j. et à 30 mg 2 f.p.j. | | | | |

La sécrétion d'acide gastrique, mesurée par le pH gastrique, revient graduellement à la normale dans les deux à quatre jours suivant la prise de doses multiples. On ne fait nullement état d'acidité gastrique de rebond.

Autres effets sur l'estomac et l'œsophage

La prise de lansoprazole n'a pas modifié de façon significative le débit sanguin dans la muqueuse fundique. Toutefois, à cause de l'effet physiologique normal attribuable à l'inhibition de la sécrétion acide, on a observé une diminution de 17 % du débit sanguin à la hauteur de l'antrum, du pylore et du bulbe duodénal. L'emploi du lansoprazole n'a pas modifié significativement la vidange gastrique des liquides, mais a ralenti de façon significative la vidange des solides digestibles. Il n'a eu aucun effet sur la motilité de l'œsophage ni sur le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Il a fait cependant augmenter le taux du pepsinogène sérique et diminuer l'activité de la pepsine chez le sujet à jeun, non soumis à une stimulation et chez le patient ayant pris des aliments ou reçu une injection d'insuline. Chez la personne atteinte d'ulcère gastrique, on a associé l'augmentation du pH gastrique à celle du nombre de bactéries réductrices des nitrates et à la hausse de la concentration des nitrites dans le suc gastrique; cependant, on n'a observé aucune élévation significative de la concentration des nitrosamines.

Effets sur les cellules ECL et formation de carcinoïdes

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de une à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²), compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a provoqué l'apparition d'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (cellules *enterochromaffin-like* [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter l'incidence de métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique chez les deux sexes. Chez les mâles, le produit a entraîné une augmentation, liée à la dose, des adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig). L'incidence des adénomes chez les rats recevant des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (soit de 4 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé la faible incidence apparaissant spontanément (plage de 1,4 à 10 %) chez cette souche de rats. Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée de un an. Il a été postulé que le mécanisme responsable de l'apparition d'hyperplasie des cellules ECL et de carcinoïdes gastriques repose sur l'hypergastrinémie secondaire à une hypochlorhydrie prolongée et soutenue, comme celle qui suit l'administration de fortes doses de ranitidine ou d'oméprazole ou bien une intervention chirurgicale.

L'analyse de tissus du corps de l'estomac prélevé par biopsie chez plus de 300 patients traités continuellement au lansoprazole pendant une période allant de 8 à 120 semaines n'a pas révélé d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez le rat. Il faudra attendre l'obtention de données couvrant une plus longue période de traitement avant de pouvoir écarter la possibilité que l'emploi du lansoprazole au long cours fasse augmenter le risque d'apparition de carcinoïdes gastriques chez l'humain..

Effets sur le taux de gastrine sérique

Chez des sujets ayant reçu de 15 à 60 mg de lansoprazole, le taux de gastrine sérique à jeun a augmenté de façon modérée au cours des deux à quatre premières semaines du traitement. Cette élévation était liée à la dose administrée. Les taux médians de gastrine sérique mesurés chez plus de 2 100 patients ayant reçu entre 15 et 60 mg de lansoprazole sont demeurés dans la plage normale et, en général, se sont multipliés par un facteur variant entre 1,5 et 2. Les taux de gastrine sont revenus à leurs valeurs de départ dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement.

Effets sur les glandes endocrines

D'après les résultats d'études d'une durée allant jusqu'à un an réalisées chez l'humain, le lansoprazole n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur les glandes endocrines. Les hormones à l'étude étaient : la testostérone, l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (ou protéine se liant aux hormones sexuelles) (SHBG), le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHA-S), la prolactine, le

cortisol, l'œstradiol, l'insuline, l'aldostérone, la parathormone, le glucagon, la thyroïdostimuline (TSH), la triiodothyronine (T₃), la thyroxine (T₄) et l'hormone somatotrope (STH). Des doses de 15 à 60 mg de lansoprazole administrées par voie orale pendant une période pouvant atteindre un an n'ont produit aucun effet cliniquement significatif sur la fonction sexuelle. En outre, le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde.

Dans le cadre d'études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène et menées sur des rats de race Sprague-Dawley ayant reçu du lansoprazole à des doses pouvant aller jusqu'à 150 mg/kg/jour, la prolifération des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig), y compris la formation de néoplasmes bénins, a augmenté par rapport aux rats témoins. Ces données ne s'appliquent qu'aux rats.

Autres effets

Aucun effet général touchant le système nerveux central, les systèmes lymphoïde, hématopoïétique, rénal ou hépatique, l'appareil cardiovasculaire ou l'appareil respiratoire n'a été observé chez l'humain ayant pris du lansoprazole. Le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses de lansoprazole allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde. Aucun effet secondaire sur la vision lié à la prise de lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a été signalé chez les patients (> 7 000) traités dans les études cliniques de phases I à III menées à l'échelle mondiale. Aucun cas de toxicité oculaire n'a été soulevé parmi les 63 patients qui ont subi un examen complet des yeux à l'entrée dans l'étude, ont reçu jusqu'à 180 mg/jour de lansoprazole et ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à 68 mois. D'autres découvertes propres aux rats ayant été exposés au lansoprazole à vie incluaient l'atrophie pancréatique locale, l'hyperplasie lymphoïde diffuse du thymus et l'atrophie rétinienne spontanée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Souris et rat

Dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë, on a administré du lansoprazole par voie orale, sous-cutanée et intrapéritonéale à des groupes de cinq rats et de cinq rates de race Wistar et à des groupes de cinq souris ICR mâles et de cinq souris ICR femelles. Le lansoprazole était administré, au moyen des trois voies retenues, en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à un pH de 7. Chez les deux espèces murines ayant reçu le produit par voie orale, la DL₅₀ était supérieure à la dose la plus élevée (5 000 mg/kg). Aucun animal n'est mort pendant l'étude. Chez la souris, le seul signe clinique observé était la coloration brun foncé des urines.

Chez les animaux ayant reçu le produit par voie sous-cutanée, la DL₅₀ était également supérieure à la dose la plus élevée (5 000 mg/kg). Là encore, aucun animal n'est mort. Chez les souris, on a observé des marques de grattage au point d'injection et une distension abdominale. On n'a relevé

aucun signe clinique chez les rats. Des résidus du médicament ont été décelés au point d'injection chez les deux espèces.

Enfin, aucune des souris ayant reçu 5 000 mg de lansoprazole par voie intrapéritonéale n'est morte, mais plusieurs rats des deux sexes sont morts dans les deux jours suivant l'administration de cette dose. Les rats qui ont survécu étaient dans un état normal au deuxième jour suivant l'administration du médicament. Chez le rat, la DL_{50} s'établit à environ 5 000 mg. On a observé des cas de distension abdominale, de dépression respiratoire, d'hypotonie des muscles abdominaux ainsi qu'une baisse de l'activité chez les deux espèces étudiées. Des souris ont également émis des urines de couleur violet foncé. L'autopsie a permis de déceler des résidus du médicament dans la cavité péritonéale des animaux des deux espèces ainsi qu'une décoloration du foie chez les rats morts après l'administration de la dose de 5 000 mg. Ces études ont permis de mettre en évidence la très faible toxicité du lansoprazole administré en dose unique par voie orale, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

On a étudié la toxicité aiguë de plusieurs métabolites, d'un contaminant et du lansoprazole partiellement dégradé (exposé à une température de 40 °C et à une humidité relative de 75 % pendant six mois) chez des souris ICR. Les composés étudiés étaient les dérivés pyridyl-N-oxyde (adm. par voie orale), sulfonyle (M-VII, adm. par voie orale et intrapéritonéale), thio (M-I, adm. par voie orale et intrapéritonéale), 5-hydroxy (M-VI, adm. par voie intrapéritonéale) et le lansoprazole partiellement dégradé (adm. par voie orale). Aucun animal n'est mort; dans tous les cas, la DL_{50} était par conséquent supérieure à la dose limite de 5 g/kg. Par suite de l'administration orale, seul le lansoprazole partiellement dégradé a entraîné les signes cliniques suivants : baisse de l'activité, dépression respiratoire, hypoexcitabilité (diminution de la réactivité), ataxie et troubles de la posture (prostration). L'administration intrapéritonéale des métabolites M-VI et M-VII s'est traduite par une baisse de l'activité, une hypoexcitabilité et une dépression respiratoire. En outre, la prise du métabolite VII a occasionné de la chromaturie (coloration violet foncé des urines) ainsi qu'un ramollissement des fèces ou de la diarrhée. Ces observations se comparent aux résultats d'études de toxicité aiguë du lansoprazole réalisées antérieurement. Par conséquent, aucun des composés étudiés n'est plus toxique que le lansoprazole lui-même.

Chien

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration d'une dose unique, des groupes de deux chiens mâles de race beagle (à jeun depuis 18 heures) ont reçu du lansoprazole par gavage à des doses respectives de 500, de 1 000 et de 2 000 mg/kg. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et le pH, ajusté à 7. Les chiens ont été mis en observation pendant 15 jours après l'administration, puis sacrifiés aux fins d'autopsie. On a pesé les organes et effectué des évaluations histopathologiques sur certains organes choisis. Aucun des chiens n'est mort par suite du traitement; le traitement n'a occasionné aucun signe clinique ou effet sur le poids corporel, la prise d'aliments ou le poids des principaux organes, ni modification macroscopique ou histopathologique. Par conséquent, l'administration d'une dose unique de 2 000 mg/kg n'entraîne pas de toxicité. Pour des raisons humanitaires, on n'a pas administré de dose plus forte.

Toxicité à long terme

Souris

On a donné du lansoprazole par gavage à des groupes de 10 souris CD-1 mâles et 10 souris CD-1 femelles à raison de 0, de 15, de 50 et de 150 mg/kg/jour, pendant trois mois. L'excipient liquide employé était la gomme arabique à 5 %. Les paramètres étudiés étaient les signes cliniques, le poids corporel et la consommation d'aliments. À la fin de l'étude, on a prélevé des échantillons de sang afin d'effectuer des analyses hématologiques et biochimiques. Tous les animaux ont fait l'objet d'une autopsie. On a effectué l'examen histologique chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux témoins et réalisé une évaluation histologique de l'estomac chez tous les animaux.

Le traitement n'a entraîné la mort d'aucun animal, ni occasionné de signes cliniques ou de modification du poids corporel, de la consommation d'aliments ni des variables chimiques ou hématologiques du sang. Aucune modification pathologique macroscopique liée au traitement n'a été observée. Chez les animaux qui avaient reçu 50 et 150 mg/kg/jour de lansoprazole, le poids des estomacs avait toutefois augmenté, et les glandes gastriques étaient hyperplasiques ou hypertrophiées. Ces observations sont attribuables à l'activité pharmacologique du composé.

Pendant 13 semaines, des groupes de 10 souris CD-1 mâles et de 10 souris CD-1 femelles ont reçu du lansoprazole par gavage, à raison de 0, de 150, de 300, de 600, de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. Le produit a été administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % dont le pH était de 7. On a relevé trois morts considérées comme possiblement liées au traitement à la dose de 2 400 mg/kg/jour. Le seul signe clinique observé dans tous les groupes traités était la coloration pourpre des urines. Une légère diminution (d'environ 10 à 13 % par rapport au groupe témoin) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire s'est produite dans tous les groupes traités. La numération granulocytaire a légèrement diminué chez les femelles traitées. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, le taux de protéines sériques totales a diminué, et le poids du foie, augmenté. Le poids de l'estomac a augmenté dans tous les groupes traités. Chez les mâles ayant reçu 1 200 et 2 400 mg/kg/jour de lansoprazole, le poids des testicules a diminué, et les testicules semblaient petits. À l'autopsie, on a noté un épaississement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Sur le plan histologique, on a observé une hyperplasie et une vacuolisation des cellules de la muqueuse glandulaire fundique dans tous les groupes traités. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, des cas de gastrite chronique bénigne sont survenus. Chez les animaux ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de lansoprazole, une hypertrophie et une vacuolisation des cellules hépatiques se sont produites, et la présence d'un pigment brun a été constatée principalement dans le foie des animaux traités à raison de 2 400 mg/kg/jour. L'incidence d'atrophie des canalicules séminifères et d'aspermato-genèse était plus élevée aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 1 200 mg/kg/jour s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes. Cette étude ne comportait pas de détermination de la dose non toxique. On a estimé que la dose maximale tolérée se situait entre 300 et 600 mg/kg/jour.

Rat

Des groupes de 15 rats et de 15 rates de race Sprague-Dawley ont reçu du lansoprazole par gavage à raison de 0, de 5, de 15, de 50 et de 150 mg/kg/jour, tous les jours pendant trois mois. Le produit était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7.

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le poids des mâles ayant reçu 150 mg/kg/jour du produit a diminué. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments. Chez les femelles ayant reçu 50 mg/kg/jour du produit ou plus et chez les mâles traités à raison de 150 mg/kg/jour, on a observé une baisse de l'hémoglobine et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine. L'hématocrite a également diminué chez les rats des deux sexes, et le volume globulaire moyen s'est amoindri chez les mâles ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour. La numération leucocytaire des femelles ayant reçu des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour a augmenté. Chez les mâles traités à raison de 150 mg/kg/jour, les taux sériques des protéines totales et des globulines ont diminué, et le rapport albumine/globuline (AG) a augmenté. On n'a observé aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Aux doses égales ou supérieures à 15 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation du poids de l'estomac chez les animaux des deux sexes et du poids du foie chez les femelles. Le poids de la glande thyroïde et de l'utérus a augmenté à la dose de 150 mg/kg/jour et celui du thymus a diminué aux doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a observé une atrophie du thymus aux doses d'au moins 15 mg/kg/jour. La fréquence d'hypertrophie, d'éosinophilie et de nécrose isolée des cellules principales de l'estomac était plus élevée chez les animaux ayant reçu au moins 50 mg/kg/jour de lansoprazole, tout comme la fréquence de dépistage de substances éosinophiles dans les glandes gastriques, d'hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et d'hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire.

Les signes de toxicité comprenaient la baisse du poids corporel chez les mâles ainsi que des modifications hématologiques, la diminution du taux de protéines sériques, l'atrophie du thymus et la nécrose des cellules principales. Les modifications hématologiques et la nécrose des cellules principales se sont produites aux doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour, l'atrophie du thymus, aux doses d'au moins 15 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 5 mg/kg/jour.

Des groupes de 10 rats et de 10 rates de race Wistar ont reçu du lansoprazole par gavage à raison de 0, de 15, de 50 et de 150 mg/kg/jour, tous les jours pendant quatre semaines. Le médicament était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 %.

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Chez les mâles ayant respectivement reçu la dose de 50 et de 150 mg/kg/jour, le gain de poids corporel a diminué de 7 et de 15 %. La prise d'aliments a diminué chez les animaux des deux sexes traités à raison de 150 mg/kg/jour et chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour du médicament. À la dose de 150 mg/kg/jour, l'activité des enzymes hépatiques responsables du métabolisme des médicaments, notamment l'aminopyrine—N-déméthylase et l'aniline hydroxylase, s'est intensifiée. L'autopsie a permis de constater une atrophie du thymus chez les animaux ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour. Aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour, la diminution du poids du thymus variait entre 21 et 27 % et entre 48 et 49 % respectivement. Le poids du foie a augmenté aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour. Chez les femelles traitées à raison

de 150 mg/kg/jour, le poids des surrénales a augmenté. L'examen histologique a relevé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et a également permis d'observer, dans les cellules de l'estomac, une vacuolisation des cellules pariétales et une éosinophilie dans la partie apicale des cellules principales aux doses de 150 mg/kg/jour. L'examen du tissu hépatique au microscope électronique a permis de constater un accroissement du réticulum endoplasmique lisse ainsi qu'une dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales aux doses de 150 mg/kg/jour.

Les signes de toxicité comprenaient la diminution du gain de poids corporel et de la prise d'aliments ainsi que l'atrophie du thymus observées aux doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 15 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 13 semaines, on a administré du lansoprazole à des rats Wistar (10 rats de chaque sexe par groupe) à raison de 0, de 5, de 15 et de 50 mg/kg/jour, tous les jours. Le produit était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7.

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. À la fin de l'étude, le poids corporel des rats et des rates ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour avait diminué de 5 à 6 %. Le traitement n'a eu aucun effet sur les caractéristiques hématologiques, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Le dosage de la triiodothyronine (T₃), de la thyroxine (T₄) et de la thyroïdostimuline (TSH) plasmatiques n'a fait ressortir aucune différence entre les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux témoins. Chez les femelles ayant reçu des doses d'au moins 15 mg/kg/jour et les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation statistiquement significative du taux de gastrine sérique mesuré 20 heures après l'administration de la dernière dose à la fin de l'étude. À l'autopsie, on a observé un épaissement de la muqueuse glandulaire de l'estomac chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour et chez les femelles traitées à raison de 15 mg/kg/jour. Le poids de l'estomac a augmenté à toutes les doses.

Le poids du thymus et des glandes sous-maxillaires a diminué à la dose de 50 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a relevé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à la dose de 50 mg/kg/jour. Chez les animaux traités à raison de 50 mg/kg/jour, une augmentation de la densité des cellules argyrophiles, une hypertrophie des cellules pariétales et une nécrose sporadique des cellules principales ont été observées au niveau de l'estomac. Une éosinophilie, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules principales se sont produites à toutes les doses. L'examen au microscope électronique a permis d'observer une dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales et de petits granules denses dans les cellules principales chez les animaux ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour.

Les manifestations de toxicité comprenaient la baisse du poids corporel et du thymus ainsi que la nécrose des cellules principales observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 15 mg/kg/jour.

On a donné des doses quotidiennes de 50 mg/kg/jour de lansoprazole par gavage à des rats Wistar mâles dans le cadre d'une étude de 13 semaines, puis on a laissé s'écouler des périodes de récupération de quatre, de 13 ou de 26 semaines avant de sacrifier les animaux aux fins d'autopsie. Le groupe témoin recevait une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7. On

a ainsi pratiqué l'autopsie de dix rats dans chacun des quatre groupes suivants (animaux sacrifiés immédiatement après les 13 semaines de traitement, animaux sacrifiés après quatre, 13 et 26 semaines de récupération).

Les modifications observées après 13 semaines de traitement étaient semblables aux changements relevés à la dose de 50 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude précédente également d'une durée de 13 semaines. Les cellules sécrétrices de gastrine (cellules G) ont été mises en évidence dans le pylore par coloration immunohistochimique. La densité volumique de ces cellules avait augmenté après 13 semaines de traitement. Toutes les modifications observées ont rétrocedé après quatre semaines de récupération hormis l'augmentation du poids de l'estomac, les changements touchant les cellules principales et l'élévation de la densité des cellules argyrophiles. Cette densité est revenue à la normale après 13 semaines de récupération. On a observé une rétrocession partielle de la nécrose, de l'éosinophilie, de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des cellules principales après quatre et 13 semaines de récupération et une rétrocession complète après 26 semaines de récupération. Le poids de l'estomac des animaux traités se comparait à celui des animaux témoins après le délai de récupération de 26 semaines.

Des groupes comprenant 12 rats et 12 rates de race Sprague-Dawley ont reçu du lansoprazole à raison de 0, de 2, de 10 et de 50 mg/kg/jour, tous les jours dans le cadre d'une étude de six mois. Le produit était administré par gavage sous forme de suspension dans de la gomme arabique à 5 % (pH de 7).

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur le poids corporel, la prise d'aliments, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Après trois mois de traitement, on a observé une diminution passagère de l'hématocrite, du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine à la dose de 50 mg/kg/jour. Ces modifications avaient disparu à la fin de l'étude. Le poids de l'estomac a augmenté chez les femelles, quelle que soit la dose administrée, et chez les mâles ayant reçu au moins 10 mg/kg/jour de lansoprazole. Le poids du thymus a diminué à la dose de 50 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a observé une atrophie du thymus aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour. On a constaté dans l'estomac une hypertrophie, une éosinophilie et une nécrose isolée des cellules principales ainsi qu'une augmentation de la densité des cellules argyrophiles aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour. À la dose de 50 mg/kg/jour, on a observé une dilatation des glandes gastriques, une aggravation de l'accumulation de cellules inflammatoires, une hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et une hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire.

Les signes de toxicité comprenaient des modifications hématologiques observées à la dose de 50 mg/kg/jour ainsi que l'atrophie du thymus et la nécrose des cellules principales notées aux doses d'au moins 10 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 2 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude d'une durée de un an, on a administré du lansoprazole par gavage à des groupes de 30 rats et de 30 rates de race Sprague-Dawley à raison de 0, de 1,5, de 5, de 15 et de 50 mg/kg/jour, tous les jours. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et le pH, ajusté à 7.

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments, mais il s'est produit une diminution du gain de poids chez les mâles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. À la même dose, une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie est survenue. Le traitement n'a entraîné aucune modification de la biochimie sanguine ni des résultats des analyses d'urine. Aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour, le poids de l'estomac a augmenté. À la dose de 50 mg/kg/jour, le poids du foie avait augmenté chez les femelles, tandis que celui du thymus avait diminué chez les mâles. L'examen histologique a également permis de constater une atrophie du thymus à cette même dose. En ce qui a trait à l'estomac, l'administration de doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour a entraîné une hypertrophie, une éosinophilie et une nécrose des cellules principales. Une dilatation des glandes gastriques et une augmentation du nombre de cellules argyrophiles se sont produites chez les animaux ayant reçu au moins 15 mg/kg/jour de lansoprazole. À la dose de 50 mg/kg/jour, on a observé une aggravation de l'accumulation de cellules inflammatoires, une hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et une hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire. Chez les rats ayant reçu 50 mg/kg/jour de médicament, la fréquence d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) a augmenté, et on a dépisté une tumeur bénigne touchant ces cellules chez un seul rat traité à cette dose.

Les manifestations de toxicité comprenaient la diminution du gain de poids chez les mâles, la baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie, l'atrophie du thymus et l'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) observées à la dose de 50 mg/kg/jour et la nécrose des cellules principales de l'estomac notée aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 1,5 mg/kg/jour.

Chien

Dans le cadre d'une étude de six mois, on a administré des capsules de gélatine dure contenant 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour de lansoprazole à des groupes de quatre chiens et de quatre chiennes de race beagle tous les jours.

Aucun animal n'est mort ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. On n'a observé aucun effet lié au traitement sur le poids corporel, la prise d'aliments, la biochimie sanguine ni les résultats des analyses d'urine et des examens ophtalmoscopiques et électrocardiographiques. Chez un des chiens ayant reçu la dose la plus forte, on a noté un échappement nodal auriculoventriculaire sporadique; cependant, ni le commanditaire de l'étude ni le vétérinaire consultant spécialisé en cardiologie n'ont tenu compte de ce signe, qui survient parfois spontanément chez le chien, comme lié au traitement. Il s'est produit une diminution transitoire (présente au troisième mois et disparue au sixième) de l'hématocrite, de l'hémoglobininémie et de la numération érythrocytaire chez les mâles ayant reçu les doses de 2 et de 10 mg/kg/jour. Chez les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, la diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobininémie, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen était présente à trois mois et à six mois de traitement. La numération leucocytaire a augmenté chez les femelles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. L'autopsie n'a livré aucune observation liée au traitement. À la dose de 50 mg/kg/jour, le poids du thymus a baissé chez les mâles. L'examen histologique a

révélé une augmentation de la vacuolisation des cellules pariétales de la muqueuse gastrique aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour.

Les signes de toxicité comprenaient des modifications hématologiques et la baisse du poids du thymus observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 10 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de 12 mois, on a administré des capsules de gélatine dure contenant 0, 1,5, 5, 15 et 50 mg/kg/jour de lansoprazole à des chiens de race beagle tous les jours. Chaque groupe traité comprenait quatre mâles et quatre femelles. Deux chiens mâles sont morts, dont un qui recevait la dose de 15 mg/kg/jour et l'autre, celle de 50 mg/kg/jour.

Chez les chiens qui ont survécu, on n'a observé aucun comportement évocateur d'une toxicité, ni aucun effet lié au traitement sur le poids corporel, la prise d'aliments, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine et des examens ophtalmoscopiques. Le tracé électrocardiographique de tous les chiens traités était normal. La numération leucocytaire a augmenté aux doses de 15 et de 50 mg/kg/jour; cette augmentation était passagère à la dose de 15 mg/kg/jour (présente après trois mois de traitement et disparue par la suite) et n'est survenue que chez les mâles. Le poids de la prostate a diminué aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour. L'examen histologique a permis de constater une augmentation de la vacuolisation des cellules pariétales à toutes les doses.

On n'a pas réussi à cerner la cause du décès des deux chiens. Aucun signe de toxicité qui pourrait expliquer les deux morts n'a été relevé chez les autres chiens. Néanmoins, la prudence donne à penser que ces deux morts découlent de la toxicité du produit administré. Par conséquent, la dose non toxique établie dans le cadre de cette étude est de 5 mg/kg/jour.

Études menées chez les ratons et les chiots

Deux études ont évalué la toxicité et la toxicocinétique du lansoprazole chez des rats et des chiens préadolescents. Les doses retenues pour ces deux espèces étaient identiques à celles que l'on utilise chez les animaux adultes dans des études de quatre semaines (souche Wistar) et de 13 semaines (souche Sprague-Dawley) chez les rats (Atkinson et Daly, 1986; Miyajima, 1986) et dans une étude de 13 semaines chez les chiens (Chiba, 1989; Miyajima, 1989). L'administration aux rats s'est poursuivie du sevrage jusqu'à l'adolescence (c'est-à-dire jusqu'à la maturité sexuelle). Cet écart dans les âges permet de simuler des groupes d'enfants de deux à 12 ans. Chez les chiens, l'administration a commencé deux semaines après la naissance et s'est poursuivie quatre semaines avant le sevrage, puis pendant sept semaines après le sevrage, soit un total de 13 semaines. On a porté plus d'attention à l'examen de l'estomac, puisque ces études portaient en partie sur l'évaluation du seuil de toxicité des organes cibles, surtout l'estomac des jeunes animaux en comparaison de celui des animaux adultes.

Ces études cherchaient également à connaître les autres effets de l'administration du médicament sur les étapes du développement des animaux qui le recevaient à un jeune âge.

Le profil de toxicité chez les animaux préadolescents ne différait pas de celui que l'on constatait chez les adultes, et les doses sans effets observables étaient comparables dans les deux groupes

d'âge. Chez les jeunes animaux, la dose initiale moyenne totale de lansoprazole était de 0,87 mg/kg. Par conséquent, la marge d'innocuité, fondée sur la dose sans effets observables de 5 mg/kg/jour chez les deux espèces était d'environ 100 à 150 %, compte tenu des concentrations de lansoprazole sérique seulement (sans les métabolites); cette marge d'innocuité était d'environ 100 à 350 %, compte tenu de la surface corporelle et d'environ 570 % par rapport à la dose clinique.

Mutagénicité et carcinogénicité

Mutagénicité

Le lansoprazole n'a pas d'effet mutagène *in vitro* sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*. Dans le cadre d'un test du micronoyau mené sur des souris et comportant l'emploi de doses allant jusqu'à 5 000 mg/kg (environ 10 000 fois la dose administrée à l'humain), le lansoprazole n'a pas provoqué la formation de micronoyaux. Les résultats d'un test de synthèse non programmée de l'ADN réalisé *in vivo* et *in vitro* sur des hépatocytes de rat étaient négatifs, tout comme ceux d'un test de mutagenèse portant sur des cellules de mammifère.

Les études de cytogénicité réalisées *in vitro* ont permis de mettre en évidence une augmentation de la fréquence d'aberrations comportant principalement une fragmentation des chromatides et ne survenant qu'aux concentrations cytotoxiques. Ces concentrations étaient au bas mot de 50 à 60 fois plus élevées que les concentrations sanguines cliniques prévues quant à la molécule mère. Le médicament ne sera jamais administré à des doses donnant lieu à de telles concentrations chez les humains.

Carcinogénicité

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de une à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²), compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a provoqué l'apparition d'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (cellules *enterochromaffin-like* [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter l'incidence de métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique chez les deux sexes. Chez les mâles, le produit a entraîné une augmentation, liée à la dose, des adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig). L'incidence des adénomes chez les rats recevant des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (soit de 4 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé la faible incidence apparaissant spontanément (plage de 1,4 à 10 %) chez cette souche de rats. Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée de un an. Une hyperplasie à cellules de Leydig et des tumeurs du testicule ont également été observées. Des études mécanistiques ont montré que ces modifications des cellules de Leydig étaient spécifiques du rat et n'étaient pas pertinentes d'un point de vue biologique chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné à des souris de race CD-1, par voie orale, des doses allant de 15 à 600 mg/kg/jour, (soit de deux à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Le lansoprazole a provoqué une augmentation de l'incidence, liée à la dose, de l'apparition d'hyperplasie des cellules ECL de l'estomac. De plus, le lansoprazole a provoqué une faible incidence, non liée à la dose, de carcinoïdes dans la muqueuse gastrique à diverses doses (une femelle du groupe à 15 mg/kg/jour, un mâle du groupe à 150 mg/kg/jour ainsi que deux mâles et une femelle du groupe à 300 mg/kg/jour). Il a également provoqué une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques (adénome et carcinome hépatocellulaires). L'incidence des tumeurs chez les mâles ayant reçu 300 et 600 mg/kg/jour (soit de 40 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) et chez les femelles ayant reçu de 150 à 600 mg/kg/jour (soit de 20 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé l'incidence de tumeurs spontanées chez les témoins historiques de cette souche de souris. Le traitement par le lansoprazole a produit un adénome du rete testis chez les souris mâles qui ont reçu de 75 à 600 mg/kg/jour (soit de 10 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

Aucun effet carcinogène n'a été observé chez des souris déficientes en P53, qu'on sait prédisposées à la carcinogénèse liée à l'exposition à des agents génotoxiques.

L'analyse de tissu gastrique prélevé par biopsie chez des patients ayant reçu des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cadre d'un traitement à court terme n'a pas fait ressortir d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez les animaux étudiés. Cependant, des études à plus long terme portant sur les humains ont montré une légère augmentation de la densité moyenne des cellules ECL, malgré l'absence d'hyperplasie cellulaire dans les tissus examinés au microscope. On a observé des résultats semblables dans les études portant sur le traitement d'entretien, au cours desquelles les patients ont reçu le lansoprazole pendant des périodes allant jusqu'à 15 mois. Les taux de gastrine sérique ont augmenté significativement par rapport aux valeurs de départ, mais atteignaient un plateau après deux mois de traitement. Un mois suivant l'arrêt du traitement, les taux de gastrine sérique (mesurés chez des sujets à jeun) s'abaissaient aux valeurs de départ. En outre, selon les résultats de biopsies gastriques effectuées dans le cadre d'études sur le traitement à court et à long terme et sur le traitement d'entretien, le lansoprazole n'a aucun effet cliniquement significatif sur la morphologie de la muqueuse gastrique.

On a administré du lansoprazole par gavage à des rats Sprague-Dawley (60 mâles et 60 femelles par groupe) à raison de 0, de 1,5, de 5, de 15 et de 50 mg/kg/jour, cinq jours sur sept, pendant deux ans. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à un pH variant entre 7 et 7,4.

Le taux de survie se situait entre 27 et 33 % chez les rats et entre 30 et 45 % chez les rates. La durée de survie médiane était de 650 et de 683 jours respectivement chez les mâles et les femelles. À la dose de 50 mg/kg/jour, le gain de poids des animaux des deux sexes a diminué. Les femelles ont vu leur gain de poids diminué à toutes les doses. À la fin de l'étude, le gain de poids corporel mesuré chez les mâles et les femelles qui avaient reçu la dose la plus forte était de 20 % moins élevé que chez les animaux témoins. Aucun autre signe de toxicité clinique n'a été observé.

Aux doses de 15 et de 50 mg/kg/jour, l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) était plus élevée que l'incidence chez les témoins historiques ou chez les animaux témoins pendant cette étude. À la dose de 15 mg/kg/jour, l'incidence de tumeur touchant ces cellules dépassait celle qui avait été relevée chez les animaux témoins pendant l'étude, alors qu'à celle de 50 mg/kg/jour, elle se situait à la limite supérieure de la plage de l'incidence chez les témoins historiques. La différence d'incidence quant à l'hyperplasie et aux tumeurs des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) relevée chez les animaux ayant reçu ces deux doses et les animaux témoins examinés dans le cadre de l'étude était significative sur le plan statistique. Au point de vue histologique, les tumeurs étaient en apparence semblables aux tumeurs qui apparaissent spontanément chez le rat Sprague-Dawley et le rat vieillissant de race Fischer 344.

On a relevé de nombreuses modifications de la muqueuse gastrique évocatrices des effets pharmacologiques du lansoprazole et semblables à celles observées dans le cadre d'études de toxicité menées précédemment, notamment la nécrose des cellules principales survenant aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour. Une légère augmentation de l'incidence de métaplasie intestinale s'est produite chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. L'examen détaillé des foyers métaplasiques a permis de constater la présence de cellules de Paneth, qui témoignent d'une métaplasie intestinale de type complet dans presque tous les cas. Un cas isolé de carcinoïde a été observé dans la muqueuse fundique d'une rate ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour.

La diminution du gain de poids, la nécrose des cellules principales et l'augmentation de l'incidence d'hyperplasie et de tumeur des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) indiquent que la dose maximale tolérée a été administrée.

Ces résultats donnent à penser que l'administration orale de lansoprazole à raison de 15 et de 50 mg/kg/jour pendant deux ans entraîne une incidence plus élevée d'hyperplasie et de tumeur des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) que l'incidence normalement observée chez les rats témoins. On n'a observé aucune autre réaction tumorigène attribuable à l'administration de ce médicament.

Atrophie rétinienne

Dans le cadre de deux études de toxicologie de 24 mois menées sur des rats albinos, on a observé des modifications de la rétine attribuables au médicament chez les femelles qui avaient pris 15 mg/kg/jour ou plus de lansoprazole et chez les mâles qui en avaient reçu 50 mg/kg/jour ou plus. Ces modifications étaient semblables aux modifications de la rétine qui surviennent spontanément chez les rats vieillissants et (ou) par suite de l'exposition à la lumière. Cependant, on a observé, aux plus fortes doses, une plus grande incidence d'atrophie diffuse visant aussi bien le centre que la périphérie de la rétine ainsi qu'une plus grande incidence d'atrophie rétinienne bilatérale.

Des cas d'atrophie rétinienne sont survenus seulement chez des rats albinos ayant reçu du lansoprazole continuellement pendant deux ans. On croit que ces changements sont liés aux effets

d'un déséquilibre en taurine et de la phototoxicité chez un animal prédisposé. On n'a pas observé de lésion de ce genre chez les autres espèces animales, y compris la souris, le chien et le singe.

Reproduction et tératologie

On a mené six études distinctes qui couvrent toutes les phases du processus de reproduction. Le traitement par le lansoprazole a occasionné une réduction liée à la dose administrée du nombre d'œufs implantés avec succès dans l'utérus, de fœtus viables et de naissances vivantes, ainsi qu'un retard de la mise bas à la dose de 150 mg/kg/jour.

Toutefois, le lansoprazole, administré par voie orale à des doses pouvant atteindre 150 mg/kg/jour (soit 40 fois la dose recommandée en fonction de la surface corporelle) n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur la capacité de reproduction de rats des deux sexes.

Dans le cadre de deux études de tératologie, on a administré des doses de lansoprazole allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 600 fois la dose administrée à l'humain) à des rates gravides, du sixième au dix-septième jour de la gestation. Aux doses les plus fortes (de 150 à 300 mg/kg/jour), on n'a observé qu'une diminution du poids des fœtus. L'administration de telles doses a également entraîné une réduction de l'ossification des vertèbres, indicatrice de fœtotoxicité.

On a administré des doses de lansoprazole allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (environ 60 fois la dose administrée à l'humain) à des lapines gravides, du sixième au dix-huitième jour de la gestation. À la dose la plus forte, on a relevé un effet lié au traitement sur la mortalité fœtale, sans toutefois noter d'anomalie externe, osseuse ou viscérale liée au traitement.

Les résultats d'études de reproduction menées sur des rates et des lapines gravides n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune malformation fœtale ni aucun effet toxique sur le développement des fœtus et des nouveau-nés nourris du lait de leur mère en lien avec l'utilisation du lansoprazole.

Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène.

RÉFÉRENCES

1. Bate CM, Keeling PWN, O'Morain C, *et al.* Comparison of omeprazole and cimetidine in reflux oesophagitis: symptomatic, endoscopic, and histological evaluations. *Gut* 1990;31:968-72.
2. Béïque L, Giguère P., la Porte C. *et al.* Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents: a systematic review. *HIV Medicine* 2007; 8:335-345.
3. Berg CL, Wolf MM. Zollinger-Ellison syndrome. *Med Clin N Am.* 1991;75:903-921.
4. Burlinson B, Morriss SH, Gatehouse DG, Tweats DJ. Genotoxicity studies of gastric acid inhibiting drugs. *The Lancet* 1990;335:419.
5. Carlsson E. A review of the effects of long-term acid inhibition in animals. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 166): 19-23.
6. Chun AHC, Eason CJ, Shi HH, Cavanaugh JH. Lansoprazole: An alternative method of administration of a capsule dosage formulation. *Clin Ther.* 1995; 17 (3):441-447.
7. Chun AHC, Shi HH, Achari R, Dennis S, Cavanaugh JH. Lansoprazole: Administration of the contents of a capsule dosage formulation through a nasogastric tube. *Clin Ther.* 1996; 18 (5):833-842.
8. Colin-Jones DG. Safety of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(Suppl. 1):56-60.
9. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB. Gastric acid hypersecretion in refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1990;98:654-61.
10. Dehn TCB, Shepherd HA, Colin-Jones D, Kettlewell MGW, Carroll NJH. Double-blind comparison of omeprazole (40 mg od) versus cimetidine (400 mg q.d.) in the treatment of symptomatic erosive reflux oesophagitis assessed endoscopically, histologically and by 24-h pH monitoring. *Gut* 1990;31:509-13.
11. Deveney CW, Deveney KE. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): current diagnosis and treatment. *Surgical Clinicals of North America* 1987;67(2) :411-422.
12. Hakanson R, Sundler F. Proposed mechanism of induction of gastric carcinoids: the gastrin hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1990;20(Suppl 1): 65-71.
13. Hall PF. Testicular steroid synthesis: Organization and regulation. In: Knobil, E, Neil, JD, *et al*, eds. *The Physiology of Reproduction* New York: Raven Press Ltd., 1988, 975-998.

14. Harford WV. Profound reduction of gastric acidity: progress in the treatment of peptic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(6): 673-75.
15. Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E, *et al.* Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double-blind comparative trial. *Br Med J* 1988;296: 89-92.
16. Hetzel DJ. Controlled clinical trials of omeprazole in the long-term management of reflux disease. *Digestion*. 1992 ;5 1 (Suppl 1): 35-42.
17. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD *et al.* Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterol*. 1988;95 :903-912.
18. Kaul B, Peterson H, Erichsen H, *et al.* Gastroesophageal reflux disease: acute and maintenance treatments with cimetidine. *Scand J Gastroenterol* 1986;2 1:139-45.
19. Kawai T, Ikeda H, Harada Y, Saitou T. Changes in the Rat Stomach after Long-Term Administration of Proton Pump Inhibitors (AG-1749 and E-3810) *Nippon Rinsho* 1992;50(1):188-193.
20. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JMBJ, Festen HPM, Meuwissen SGM, Lamers CBHW. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; 1:349-51.
21. Klinkenberg-Knol EC, *et al.* Use of omeprazole in the management of reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol*. 1990;24: 88-93.
22. Koop H, Arnold R. Long-term maintenance treatment of reflux esophagitis with omeprazole. Prospective study in patients with H₂ blocker resistant esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1991 ;36:552- 557.
23. Lansoprazole (prop. INN). *Drugs of the Future* 1989; 14(7): 625-627.
24. Lee H, Hakanson R, Karlsson A, Mattsson H, Sundler F. Lansoprazole and Omeprazole have similar Effects on Plasma Gastrin Levels, Enterochromaffin-like Cells, Gastrin Cells and Somatostatin Cells in the Rat Stomach. *Digestion* 1992;5 1:125-132.
25. Lieberman D. Treatment approaches to reflux oesophagitis. *Drugs* 1990;39:674-80.
26. Lundell L, Beckman L, Ekstrom P *et al.* Prevention of relapse of reflux esophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Scand J Gastroenterol*. 1991 ;26:248-256.

27. Maton PN, Vinayek R, Frucht H *et al.* Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective Study. *Gastroenterol.* 1989;97 :627-636.
28. Metz DC, Pisegna JR, Ringham GL *et al.* Prospective study of efficacy and safety of lansoprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:245-256.
29. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, Gardner JD, Jensen RT, Maton PN. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990;98 :341-46.
30. Nagaya H, Satoh H. Possible Mechanisms for (H⁺ + K⁺)-ATPase Inhibition by Proton Pump Inhibitors, Omeprazole, Lansoprazole and SCH 28080. *Nippon Rinsho* 1992;50(1):26-32.
31. Nagaya H, Satoh H, Maki Y. Possible Mechanism for the Inhibition of Acid Formation by the Proton Pump Inhibitor AG-1749 in Isolated Canine Parietal Cells. *J Pharmacol and Exper Therap* 1990;252(3): 1289-1295.
32. Penagini R, Al Dabbagh M, Misiewicz JJ, Evans PF, Totam IF. Effect of dilatation of peptic esophageal strictures on gastroesophageal reflux, dysphagia and stricture diameter. *Dig Dis Sci.* 1988;33(4):389-392.
33. Ruth M, Enbom H, Lundell L, Lönroth H, Sandberg N, Sandmark S. The effect of omeprazole or ranitidine treatment on 24-hour esophageal acidity in patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1141-46.
34. Sandmark S, Carlsson R, Fausa O, Lundell L. Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis: results of a double-blind, randomized, Scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:625-32.
35. Schardein JL, Furuhashi T, Ooshima Y. Reproductive and Developmental Toxicity Studies of Lansoprazole (AG-1749) in Rats and Rabbits. *Jpn Pharmacol Ther* 1990; 18(10): 118 -129.
36. Tomilo DL *et al.*, Inhibition of Atazanavir Oral Absorption by Lansoprazole Gastric Acid Suppression in Health Volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (3):341-346.
37. Vakily M, Amer F, Kulkulka MJ, Andhivarothai N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin Pharmacol.* 2005;45(10):1179-1186.
38. Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P, Coenegrachts J-L. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1988;33 :523- 29.

39. Waterfall WE, Craven MA, Allen CJ. Gastroesophageal reflux: clinical presentations, diagnosis and management. *Can Med Assoc J* 1986;135:1101-9.
40. Zeitoun P. Comparison of omeprazole with ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 166):83-87.
41. Zeitoun P, Desjars de Keranroué N, Isal JP. Omeprazole versus ranitidine in erosive oesophagitis. *Lancet* 1 987;2 :621-22 (correspondence).
42. Monographie de produit de ^{Pr}PREVACID[®], Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (Distributed by: Abbott Laboratories, Limited), date de révision : le 10 février 2015, numéro de contrôle : 179918.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr Q-LANSOPRAZOLE

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

15 mg et 30 mg

USP

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Q-LANSOPRAZOLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Q-LANSOPRAZOLE. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Q-LANSOPRAZOLE est un médicament indiqué dans le traitement des affections nécessitant une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, dont les suivantes :

- **Œsophagite par reflux gastro-œsophagien**
L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien est une inflammation de l'œsophage (tube par lequel nous avalons) causée par la régurgitation du contenu de l'estomac dans l'œsophage. Comme le contenu de l'estomac est acide, sa régurgitation peut irriter l'œsophage.
- **Reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGO)**
Le RGO est une affection causée par la remontée d'acide gastrique de l'estomac vers l'œsophage.
- **États pathologiques d'hypersécrétion**
Les états pathologiques d'hypersécrétion sont des affections causées par une sécrétion excessive d'acide gastrique et le reflux de ce dernier dans l'œsophage, ce qui cause des brûlures d'estomac.

Q-LANSOPRAZOLE est également indiqué dans le traitement du RGO érosif et non érosif chez les enfants de 1 à 17 ans.

Comment agit ce médicament :

Q-LANSOPRAZOLE est un type de médicament appelé inhibiteur de la pompe à protons, ou IPP.

La muqueuse de l'estomac contient des cellules qui produisent l'acide utilisé pendant la digestion. La brûlure ressentie dans le reflux gastro-œsophagien est causée par la remontée, ou le reflux, de l'acide gastrique dans l'œsophage.

Q-LANSOPRAZOLE favorise la réduction de la sécrétion d'acide par l'estomac. Ainsi, Q-LANSOPRAZOLE contribue à réduire la quantité d'acide qui reflue dans l'œsophage.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Q-LANSOPRAZOLE si vous êtes allergique au lansoprazole ou à tout autre ingrédient non médicinal qui compose Q-LANSOPRAZOLE (voir la section « **Les ingrédients non-médicinaux importants sont :** » ci-dessous).

L'ingrédient médicinal est :

lansoprazole

Les ingrédients non médicinaux sont :

Dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs, D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, AD&C jaune n° 6 (capsules de 15 mg seulement), gélatine, cellulose hydroxypropyl, oxyde de fer noir (capsules de 30 mg seulement), carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylène glycol 6000, polysorbate 80, dioxyde de silice, sucrose sucre pulvérisé, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane, encre d'impression blanche (alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, povidone, propylène glycol, laque, hydroxyde de sodium et dioxyde de titane).

Les formes posologiques sont :

Q-LANSOPRAZOLE est disponible en capsules à libération prolongée en concentrations de 15 mg (rose et verte) et de 30 mg (rose et noire).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Q-LANSOPRAZOLE si :

- vous avez actuellement des **problèmes de santé** ou en avez eu dans le passé;
- vous prenez **d'autres médicaments** y compris les médicaments en vente libre, des suppléments nutritionnels ou des produits à base de plantes médicinales;
- vous avez actuellement une **diarrhée grave** ou si vous en présentez une dans l'avenir, car elle peut être un signe d'une maladie grave;
- vous présentez une **maladie des reins**;
- vous souffrez d'un **ulcère gastrique malin**;
- vous avez une **maladie du foie**;
- vous avez des **symptômes cardiovasculaires (par exemple, de nature cardiaque) ou neurologiques (par exemple, de nature cérébrale)**, notamment des palpitations (rythme cardiaque rapide), des étourdissements, des convulsions et une tétanie (trouble musculaire caractérisé par des symptômes comme des contractures musculaires, des spasmes, des crampes et des convulsions), car ces symptômes pourraient constituer des

signes d'hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans le sang);

- vous prenez de l'**astémizole**[†], de la **terfénadine**[†], du **cisapride**[†] ([†] non présentement commercialisé au Canada), ou du **pimozide**;
- vous prenez des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, atazanavir, nelfinavir), car votre médecin peut vous recommander de ne pas prendre ces médicaments en même temps que Q-LANSOPRAZOLE;
- vous présentez une **réaction inhabituelle** ou **allergique** (éruption cutanée, difficulté à respirer) au lansoprazole, à un ingrédient non-médicinal de Q-LANSOPRAZOLE (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux importants sont** »), à d'autres médicaments, à des aliments, à des colorants ou à des agents de conservation.
- vous êtes **enceinte**, vous **essayez de devenir enceinte**, vous **allaitez** ou vous **prévoyez d'allaiter**.

Q-LANSOPRAZOLE peut soulager vos symptômes liés à l'acidité gastrique, mais vous pourriez continuer d'éprouver des troubles d'estomac importants. Parlez-en à votre médecin.

Dans de rares circonstances, sous la surveillance de votre médecin, les inhibiteurs de la pompe à protons pourraient être utilisés pendant de longues périodes.

Prenez Q-LANSOPRAZOLE exactement comme vous l'a prescrit votre médecin, à la plus faible dose possible pour votre traitement et pendant la plus courte période de temps nécessaire.

Les personnes qui prennent plusieurs doses par jour d'inhibiteurs de la pompe à protons pendant une longue période de temps (un an ou plus) peuvent courir un risque plus élevé de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez avec votre médecin des risques de fracture que vous courez en prenant Q-LANSOPRAZOLE.

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption normale de la vitamine B₁₂ provenant de l'alimentation et mener à l'apparition d'une carence en vitamine B₁₂. Parlez-en à votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Q-LANSOPRAZOLE comprennent :

- esters de l'ampicilline
- inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., atazanavir, nelfinavir)
- clopidogrel
- digoxine
- sels de fer
- kétoconazole
- méthotrexate
- sucralfate
- tacrolimus
- théophylline
- warfarine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée de Q-LANSOPRAZOLE varie selon les indications. Votre médecin vous dira la dose exacte qui est appropriée pour traiter votre maladie.

Œsophagite par reflux gastro-oesophagien ou œsophagite réfractaire, incluant les cas de syndrome (oesophage) de Barrett : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de lansoprazole 1 fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant 4 à 8 semaines.

Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-oesophagien cicatrisée : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de lansoprazole 1 fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner.

Traitement initial et traitement d'entretien d'états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 60 mg de lansoprazole 1 fois par jour. Votre médecin peut ajuster cette dose. Lorsqu'il y a lieu d'administrer plus de 120 mg par jour, il faut fractionner les doses.

Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée dans le traitement des brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO s'établit à 15 mg de lansoprazole 1 fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de 8 semaines. Si l'on n'obtient pas de soulagement important en 4 à 8 semaines, il est recommandé de parler à son médecin.

Reflux gastro-oesophagien (RGO) chez l'enfant (œsophagite érosive et non érosive) : Chez l'enfant de 1 à 11 ans, la posologie orale recommandée est de 15 mg (chez l'enfant pesant 30 kg ou moins) et de 30 mg (chez l'enfant pesant plus de 30 kg) 1 fois par jour pendant un maximum de 12 semaines. Le médecin peut changer la dose. Chez l'adolescent de 12 à 17 ans, on peut utiliser la même dose que chez l'adulte.

Q-LANSOPRAZOLE doit être pris chaque jour avant le petit déjeuner. Dans les cas où le médicament est prescrit deux fois par jour, il doit être pris avant le petit déjeuner et avant un autre repas dans la journée. **Ne pas croquer ni écraser les capsules Q-LANSOPRAZOLE. Avaler les capsules Q-LANSOPRAZOLE entières avec suffisamment d'eau.**

Surdosage :

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

Dose oubliée :

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez que la prochaine dose, au moment qui était prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous n'êtes pas sûr du moment où prendre la prochaine dose, appelez votre médecin. Si vous avez pris trop de Q-LANSOPRAZOLE, appelez votre médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Q-LANSOPRAZOLE peut causer des effets secondaires. Cependant, la majorité des gens ne présentent aucun effet indésirable.

Les effets secondaires suivants ont été signalés (chez 1 à 10 % des patients au cours d'études cliniques) : arthralgie (douleur musculaire), éructations (rots), constipation, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, gaz (flatulences), maux de tête, indigestion, insomnie, nausées, éruptions cutanées, vomissements et faiblesse. Si l'un de ces effets persiste ou devient gênant, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si l'un des symptômes suivants apparaît, consultez votre médecin : infection de la vessie (douleur, sensation de brûlure à la miction) et infections des voies respiratoires supérieures (par ex., bronchite, sinusite, écoulement nasal ou maux de gorge).

Les effets secondaires graves du lansoprazole sont peu fréquents.

Après que vous avez cessé de prendre votre médicament, vos symptômes peuvent s'aggraver et votre estomac peut augmenter sa production d'acide.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | | Consultez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|--|--|--|-------------------|---|
| | | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Peu fréquent (survenu chez 0,2 à 1 % des patients au cours d'études cliniques) | Douleur abdominale | | √ | |
| | Diarrhée grave accompagnée de sang ou de mucus | | | √ |

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus pendant votre traitement par Q-LANSOPRAZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

COMMENT CONSERVER Q-LANSOPRAZOLE?

Garder Q-LANSOPRAZOLE hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver dans son contenant d'origine, à la température ambiante (entre 15°C et 25°C / 59°F et 77°F), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

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

3 façons de signaler :

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; 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 (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS

Ce document peut être consulté à l'adresse:
www.qdpharmaceuticals.ca

La monographie complète du produit préparée pour les professionnels de santé peut être obtenue en communiquant avec le promoteur, QD Pharmaceuticals ULC au: 1-800-661-3429.

Ce dépliant a été préparé par QD Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Date de révision: 18 août 2015