

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-SUCRALFATE

Comprimés de sucralfate USP

1 g

Agent cytoprotecteur gastroduodéal

**APOTEX INC.
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

**Date de Révision :
10 Octobre 2018**

Numéro de contrôle: 220030

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-SUCRALFATE**
Comprimés de sucralfate USP
1 g

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent cytoprotecteur gastroduodénal

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Sucralfate exerce une action cytoprotectrice gastrique généralisée en rehaussant les mécanismes de défense naturels de la muqueuse. Des études réalisées chez l'animal ainsi que des essais cliniques chez l'humain ont démontré que le sucralfate pouvait protéger la muqueuse gastrique contre l'effet de divers irritants comme l'alcool, l'acide acétylsalicylique (AAS), l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium ou le taurocholate de sodium.

De plus, il a été démontré que le sucralfate possédait une plus grande affinité pour la muqueuse gastrique ou duodénale ulcérée que pour la muqueuse non ulcérée.

Le sucralfate crée une barrière adhérente et cytoprotectrice au site de l'ulcère. Cette barrière protège le site de l'ulcère contre les effets potentiellement ulcérogènes de l'acide, de la pepsine et de la bile. La barrière protéique renfermant le sucralfate bloque la diffusion de l'acide. De plus, le sucralfate forme directement un complexe avec la pepsine et la bile.

L'action du sucralfate n'est pas systémique puisque l'absorption du médicament par la voie gastro-intestinale est minime. La minime quantité de disaccharide sulfaté qui est absorbée se retrouve principalement excrétée dans l'urine.

Chaque gramme de sucralfate contient approximativement 200 mg d'aluminium. La portion de la moléculaire du sucralfate renfermant l'aluminium peut s'en dissocier à faible pH, rendant possible une libération d'aluminium dans l'estomac; l'aluminium est cependant peu absorbé dans les voies gastro-intestinales intactes. L'administration de 1 g de sucralfate (comprimés ou suspension) quatre fois par jour à des sujets présentant une fonction rénale normale entraîne une absorption et une élimination urinaires de l'aluminium contenu dans le sucralfate d'approximativement 0,001 % à 0,017 %. Cela résulte en une charge d'aluminium variant entre 0,008 et 0,136 mg après l'administration d'une dose quotidienne de 4 g. Les sujets présentant une fonction rénale normale éliminent l'aluminium absorbé et peuvent réagir à une augmentation de la charge en aluminium par une hausse de son élimination urinaire.

Ces valeurs ont été déterminées chez des sujets dont la muqueuse gastro-intestinale était intacte. Les données disponibles n'indiquent pas que l'absorption de l'aluminium serait différente chez les individus présentant une muqueuse gastro-intestinale ulcérée.

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

Un essai clinique comparatif visant à évaluer l'efficacité du sucralfate après l'administration d'APO-SUCRALFATE ou de SULCRATE a été mené chez des patients présentant des ulcères duodénaux. Le taux de guérison des ulcères a été de 50 % chez les patients recevant APO-SUCRALFATE et de 63 % chez les patients recevant SULCRATE. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le taux de guérison des ulcères obtenu avec les deux médicaments.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'emploi de APO-SUCRALFATE (sucralfate) en comprimés est indiqué pour le traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique bénin.

L'emploi de APO-SUCRALFATE en comprimés est aussi indiqué en prophylaxie de la récurrence de l'ulcère duodéal.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité connue au composé actif ou à un des excipients. Le médecin devrait consulter la section MISES EN GARDE lorsqu'il envisage l'emploi de ce produit chez des femmes enceintes, des enfants, ou des patientes en âge de procréer.

MISES EN GARDE

Emploi durant la grossesse

Des études de tératogénicité ont été effectuées chez la souris, le rat et le lapin avec des doses jusqu'à 50 fois supérieures à la dose humaine; ces études n'ont révélé aucun effet néfaste observé sur le fœtus attribuable au sucralfate. Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours représentatives de la réponse attendue chez l'humain, ce médicament ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si cela est clairement nécessaire.

Emploi en pédiatrie

L'expérience clinique chez l'enfant est limitée. Par conséquent, l'utilisation du sucralfate chez des enfants de moins de 18 ans ne peut être recommandée, à moins que les avantages anticipés l'emportent sur les risques possibles selon l'avis du médecin.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Les éléments suivants doivent être pris en considération avant d'entreprendre un traitement par APO-SUCRALFATE (sucralfate) :

- La récurrence est possible chez des patients ayant été traités avec succès pour un ulcère gastrique ou duodénal. Bien que le traitement par le sucralfate puisse mener à une guérison complète de l'ulcère, il ne s'ensuit pas automatiquement que le succès du traitement par le sucralfate puisse altérer la cause sous-jacente de la maladie ulcéreuse.
- Un diagnostic approprié est important, étant donné que le soulagement des symptômes attribuable au traitement par le sucralfate n'exclut pas la présence d'une tumeur gastrique maligne.
- Des cas isolés d'aspiration du comprimé de sucralfate menant à des complications d'ordre respiratoire ont été signalés. Par conséquent, les comprimés de sucralfate doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'affections avérées pouvant nuire à la déglutition, telles qu'une intubation récente ou de longue durée, une trachéotomie, des antécédents d'aspiration, une dysphagie ou tout autre trouble pouvant altérer les réflexes pharyngé et tussigène ou diminuer la coordination et la motilité oropharyngales.

Interactions médicamenteuses

La prise d'antiacides ne devrait pas se faire moins de 30 minutes avant ou après l'administration de sucralfate, afin de prévenir le risque de diminution de la fixation du sucralfate sur la muqueuse gastroduodénale occasionnée par le changement du pH intragastrique.

Des études chez l'animal ont démontré que l'administration concomitante de sucralfate avec la tétracycline, la phénytoïne ou la cimétidine pouvait entraîner une réduction significative de la biodisponibilité de ces agents. Aucune diminution de l'absorption de la cimétidine chez l'homme n'a été observée.

L'administration concomitante de sucralfate avec la digoxine a réduit la biodisponibilité de cette dernière lors d'essais cliniques. L'absorption de la phénytoïne, de la warfarine et des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (p. ex. la ciprofloxacine et la norfloxacine) est également diminuée lorsque l'un ou l'autre de ces agents est administré simultanément avec le sucralfate. Ces interactions ne semblent pas être systémiques et semblent résulter de la liaison de la sucralfate à l'agent concomitant au niveau du tube digestif. En tout cas, la biodisponibilité de agents concomitants avait été complètement rétablie en séparant de deux heures l'administration du sucralfate et celle de l'autre agent.

L'administration de sucralfate, 30 et 60 minutes avant celle d'AAS et d'ibuprofène respectivement, n'a pas modifié la biodisponibilité de ces derniers. Au cours d'un essai comparant la biodisponibilité du naproxène, de l'indométhacine ou du kétoprofène après l'administration d'une dose unique de comprimés de sucralfate à leurs biodisponibilités en l'absence de sucralfate, on a démontré que la quantité totale absorbée de ces médicaments ne changeait pas; la concentration maximale de chacun était cependant moindre, et le moment d'apparition de la concentration maximale était retardé.

Le médecin doit prendre en considération les possibles répercussions cliniques de ces interactions. Il est recommandé de séparer l'administration de tout médicament

concomittant de celle du sucralfate lorsqu'est pressentie une potentielle altération de la biodisponibilité du médicament concomittant pouvant influencer son efficacité de façon importante.

Sauf indication contraire, les données présentées ci-dessus reposent sur des essais réalisés avec APO-SUCRALFATE en comprimés.

Insuffisance rénale chronique

Patients soumis à la dialyse

Il faut faire preuve de prudence lorsque du sucralfate est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Quand du sucralfate est administré par voie orale, de petites quantités d'aluminium sont absorbées dans les voies gastro-intestinales (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les données existantes montrent que l'élimination urinaire de l'aluminium est adéquate chez les patients dont la fonction rénale est normale et recevant les doses recommandées de sucralfate; l'excrétion de l'aluminium absorbé est cependant perturbée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou soumis à la dialyse, et l'on sait que l'aluminium s'accumule dans le sérum et les tissus de ces patients. Les patients soumis à la dialyse, courent particulièrement plus de risques, car l'aluminium ne traverse pas les membranes des hémodialyseurs puisqu'il est fixé aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine et à la transferrine.

Des effets toxiques associés à l'aluminium (ostéopathie attribuable à l'aluminium et encéphalopathie) ont été rapportés lors de l'administration de sucralfate ou d'autres sources d'aluminium chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique soumis à la dialyse. Il faut donc prendre en considération la charge quotidienne totale d'aluminium avant d'administrer du sucralfate en association avec d'autres médicaments renfermant de l'aluminium tels que des antiacides contenant de l'aluminium.

Patients non soumis à la dialyse

Au cours d'une étude réalisée chez six patients atteints d'insuffisance rénale chronique, mais non soumis à la dialyse, et dont le taux de filtration glomérulaire variait approximativement entre 10 et 40 % des valeurs normales, l'administration de sucralfate, à raison de 1 g 4 fois par jour pendant trois semaines, a entraîné une hausse des concentrations sériques d'aluminium qui ont atteint un plateau à environ 23 µg/l au bout d'une semaine de traitement; les concentrations préthérapeutiques étaient de 3 µg/l. La clairance rénale de l'aluminium a augmenté en lien avec la hausse de taux sériques et est retournée aux valeurs de départ dans les deux semaines qui ont suivi l'interruption du traitement par le sucralfate, tout comme les concentrations sériques d'aluminium. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez ces patients.

Ces données montrent que l'administration de sucralfate à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique non soumis à la dialyse doit être laissée à la discrétion du médecin puisque l'élimination de l'aluminium absorbé peut être perturbée chez ces sujets.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de sucralfate incluant, des réactions anaphylactique, le bronchospasme, la dyspnée, l'œdème au larynx, le

gonflement des lèvres, l'œdème buccal, l'œdème pharynx, le prurit, des éruptions cutanées, l'œdème du conduit respiratoire, le gonflement du visage et l'urticaire. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés lors de l'emploi de sucralfate en comprimés. Ces effets étaient bénins et n'ont que très rarement occasionné l'arrêt du traitement.

L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été la constipation et a touché de 1,7 à 3,3 % des patients.

Les autres effets indésirables rapportés comprennent la diarrhée, la nausée, les malaises gastriques, l'indigestion, la sécheresse de la bouche, des lombalgies, les étourdissements, la somnolence et le vertige.

On a également signalé la formation de bézoards chez des patients traités par le sucralfate (APO-SUCRALFATE en comprimés). La majorité de ces patients étaient atteints d'affections sous-jacentes pouvant prédisposer à la formation de bézoards, telles qu'un retard de la vidange gastrique, ou encore étaient alimentés par voie entérale en concomitance avec un traitement par le sucralfate.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENTS DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec l'emploi de sucralfate n'a été observé. Le surdosage semble peu probable étant donné qu'il a été impossible d'établir une dose mortelle malgré l'emploi, chez plusieurs espèces animales, de doses allant jusqu'à 12 g/kg de poids corporel.

Il est probable que le surdosage entraîne des symptômes similaires à ceux qui sont décrits dans la section EFFETS INDÉSIRABLES, comme la constipation. Un traitement symptomatique est alors indiqué.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de APO-SUCRALFATE (sucralfate) recommandée chez l'adulte pour le traitement par voie orale des ulcères gastriques et duodénaux est d'un comprimé de 1 g, quatre fois par jour, à jeun, une heure avant les repas et au coucher. Pour le traitement de l'ulcère duodéal, APO-SUCRALFATE peut aussi être administré à raison de deux comprimés de 1 g, deux fois par jour, au lever et au coucher, à jeun.

Dans les cas d'ulcère duodéal, bien que sucralfate puisse souvent entraîner la cicatrisation en deux à quatre semaines, le traitement devrait être poursuivi pendant 8 à 12 semaines maximum, à moins que la guérison ait été confirmée lors d'examens radiographiques ou endoscopiques.

Dans les cas d'ulcère gastrique, un autre traitement devrait être envisagé si aucune amélioration objective n'est observée après six semaines de traitement par APO-SUCRALFATE. Cependant, une période de traitement additionnelle de six semaines peut être requise pour les patients présentant un ulcère gastrique important chez

lesquels une tendance vers la cicatrisation progressive a été démontrée.

En prophylaxie de la récurrence de l'ulcère duodénal, la posologie recommandée est de un comprimé de 1 g, deux fois par jour, à jeun.

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à un an. Pour le soulagement de la douleur, des antiacides peuvent être ajoutés au traitement. Cependant, les antiacides ne devraient pas être pris moins de 30 minutes avant ou après la prise de APO-SUCRALFATE.

La durée du traitement continu chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et soumis à la dialyse doit être déterminée par une surveillance périodique des concentrations sériques en aluminium, étant donné le risque d'accumulation de l'aluminium chez ces patients (voir la section PRÉCAUTIONS). Selon des observations très répandues dans la documentation scientifique, il y a lieu de rechercher attentivement tout symptôme d'intoxication par l'aluminium chez les patients dont les concentrations sériques en aluminium avoisinent 100 mcg/l et d'interrompre le traitement si ces symptômes se manifestent.

Il n'existe aucune preuve que les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse soient exposés à une intoxication par l'aluminium lorsqu'ils reçoivent les doses recommandées de sucralfate. La durée du traitement doit être laissée à la discrétion du médecin (voir la section PRÉCAUTIONS).

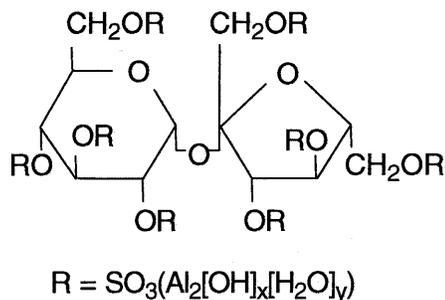
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sucralfate

Nom chimique : complexe d'aluminium et de bêta-D-fructofuranosyl-alpha-D-glucopyranoside octakis (hydrogénosulfate)

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_{35}\text{S}_8$

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

Composition

En plus du sucralfate, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux croscarmellose sodique, Dioxyde de silice colloïdal et Stéarate de magnésium.

Stabilité et conservation

Garder le contenant est hermétiquement fermé. Conserver à la température ambiante, entre 15 °C à 25 °C, à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES

Chaque comprimé blanc en forme de capsule contient 1 g de sucralfate et porte

l'inscription « APO-1g » sur un côté. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnements unitaires de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Il est connu depuis longtemps que les polysaccharides sulfatés possèdent une action inhibitrice sur l'activité protéolytique de la pepsine ainsi qu'un effet de prévention de l'ulcère gastroduodénal expérimental.

Le sucralfate, un disaccharide sulfaté, possède des effets antipepsine et antiulcéreux marqués.

Contrairement aux saccharides plus polymérisés, le sucralfate est dénué de toute activité anticoagulante.

De plus, il a été démontré que l'activité antiulcérogène était plus prononcée avec le sel d'aluminium du dissaccharide sulfaté (sucralfate).

On a démontré, lors d'essais cliniques et d'études in vitro que le sucralfate n'est pas un antiacide. Le sucralfate n'a aucun effet sur le système cardio-vasculaire, le système nerveux central ou le système hématopoïétique, y compris sur les facteurs de coagulation.

1. Activité antiulcérogène

Des études chez le rat, portant sur l'action du sucralfate sur des ulcères provoqués par ligature pylorique, ont démontré que le produit réduisait de 80 à 90 % l'incidence et la dimension des lésions avec des doses uniques de 30 à 50 mg/rat. D'autres études portant sur les ulcères de contrainte et de stress chez le rat ont démontré un degré de protection similaire avec des doses uniques de 50 à 400 mg/rat. De plus, il a été démontré que le médicament est capable de réduire le nombre de zones hémorragiques.

Chez le rat, le modèle d'ulcère provoqué par thermocautérisation a servi à démontrer que le sucralfate, à raison de 200 mg, peut augmenter l'activité régénératrice de la muqueuse. Il a été de plus démontré qu'une quantité de 5 mg de sucralfate pouvait empêcher la digestion de la muqueuse gastrique par le suc gastrique in vitro.

Le modèle expérimental d'ulcère provoqué chez le rat par clampage/cortisone fut utilisé pour étudier la cicatrisation de l'ulcère, la régénération de la muqueuse et la croissance des fibres de collagène. Les chercheurs ont démontré que, comparativement aux animaux témoins, les animaux traités par le sucralfate ont présenté une augmentation de l'indice de cicatrisation de 161 %, une augmentation de 132 % de l'indice de régénération de la muqueuse ainsi qu'une augmentation de 100 % de la croissance des fibres collagéniques.

D'autres expériences impliquant des rats comme modèles expérimentaux ont été effectuées dans lesquels l'ulcère a été provoqué par l'acide acétique, la ligature du pylore, la prednisolone, la réserpine et la contrainte. Dans les cas d'ulcères

provoqués par l'acide acétique, l'administration de sucralfate à raison de 500 mg/kg/jour a diminué l'indice d'ulcération de façon significative par environ 44 % selon la mesure de la surface de l'ulcère. Des résultats similaires ont été obtenus dans le modèle expérimental d'ulcère de contrainte. En effet, dans les cas d'ulcères provoqués par la prednisolone ou la réserpine, l'administration de doses de 100 mg et de 200 mg de sucralfate a permis de diminuer l'indice d'ulcération, calculé d'après le nombre de rats présentant des ulcères, le nombre total d'ulcères et leur gravité, d'au moins 53 % et 84 % respectivement. Dans les cas d'ulcères expérimentaux par ligature du pylore, l'indice d'ulcération a diminué de 80 % et de 100 % à la suite de l'administration de doses de 50 mg et de 100 mg respectivement.

Dans les cas d'ulcères provoqués par injection d'histamine chez le cobaye, l'administration de 200 mg et de 400 mg de sucralfate a réduit l'incidence d'ulcères gastriques d'environ 90 % chez les sujets traités comparativement aux sujets témoins. Des effets similaires ont été observés dans le cas des ulcères duodénaux.

2. Mode d'action

Le sucralfate produit des changements morphologiques et fonctionnels distincts au niveau de la muqueuse gastrique: libération de mucus, altération du transport ionique, et libération de prostaglandines dans la lumière gastrique. Plusieurs études ont démontré qu'il peut augmenter la synthèse et la libération de prostaglandines E_2 par la muqueuse. Ce mécanisme peut en partie expliquer les propriétés cytoprotectrices du produit.

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

Des études cliniques et de laboratoire indiquent que le sucralfate favorise la cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux par un triple mécanisme d'action.

- 1) formation d'un complexe chimique se fixant au cratère ulcéreux et formant une barrière protectrice;
- 2) inhibition directe de l'activité de la pepsine et de la bile;
- 3) blocage de la rétrodiffusion de l'acide chlorhydrique à travers la barrière protectrice.

La fixation du sucralfate a été démontrée chez des rats présentant des ulcères provoqués expérimentalement. Après l'administration d'une dose unique de sucralfate, les organes portant des ulcères ont été excisés et lavés à l'aide d'un composé fluorescent s'incorporant au sucralfate. Sous lumière ultraviolette, il fut constaté que le sucralfate possédait une affinité pour les zones d'ulcération, ce qui corrobore la fixation du sucralfate à la muqueuse.

En outre, l'affinité du sucralfate pour le site de l'ulcère a été démontrée lors d'une étude chez des patients devant subir une résection de l'estomac. Chaque patient avait reçu la même dose quotidienne de sucralfate, la dernière dose étant administrée de deux à 16 heures avant l'opération. Dans l'intervalle, les

concentrations de sucralfate dans les cratères ulcéraux étaient de quatre à 30 fois plus élevées que celles observées dans les prélèvements de la muqueuse normale effectués chez ces mêmes patients.

L'activité antipepsine du sucralfate a été démontrée lors de nombreuses études in vitro et in vivo.

Lors d'études in vitro chez le rat où l'on a provoqué un ulcère par ligature du pylore, Il fut démontré que la présence de sucralfate inhibait l'activité de la pepsine contenue dans le suc gastrique, réduisait l'acidité totale et entraînait une élévation du pH du liquide gastrique.

Lors d'un essai clinique, le sucralfate fut administré à des patients présentant des ulcères, et ses effets sur l'activité de la pepsine furent surveillés pendant 30 minutes après l'ingestion du médicament. L'administration de doses de sucralfate de 1, de 1,5, de 2, de 2,5 et de 3 g a permis de diminuer l'activité de la pepsine de 32 %, de 34 %, de 44 % et de 55 % respectivement.

Il fut démontré que le sucralfate en suspension pouvait réduire la concentration de sels biliaires *in vitro* en les absorbant. L'acide glycocholique dans une solution tampon a été utilisé dans ce test. La quantité maximale absorbée a été approximativement de 112 mg par gramme de sucralfate.

La capacité du sucralfate à bloquer la diffusion de l'acide chlorhydrique a été démontrée lors d'une expérience *in vitro* utilisant une cellule de diffusion. Le sucralfate était fixé à une pellicule d'albumine placée entre deux solutions d'acidité égale. Lorsque l'acidité de la solution du compartiment situé du côté du film recouvert de sucralfate était augmentée, la diminution du pH de l'autre compartiment était retardée. Le sucralfate a plus que doublé le délai d'apparition de ce changement comparativement au délai obtenu avec l'albumine utilisée seule, et a presque doublé ce délai comparativement au délai obtenu avec l'albumine associée à un antiacide.

La capacité du sucralfate à bloquer la diffusion de l'acide fut encore été corroborée par un essai clinique. La différence de potentiel transmurale gastrique a été mesurée chez des volontaires sains après l'administration d'acide glycocholique ou après l'administration de sucralfate suivie d'acide glycocholique. La chute de différence de potentiel produite par l'administration de l'acide glycocholique était moins marquée lorsque le sucralfate était administré avant l'acide glycocholique, ce qui indique une réduction de la rétrodiffusion de l'acide.

Les fonctions physiologiques du système digestif sont demeurées pratiquement inchangées durant le traitement.

3. **Expérience clinique**

Ulcère duodéal

L'innocuité et l'efficacité de sucralfate dans le traitement de l'ulcère duodéal ont été démontrées lors d'essais aussi bien comparatifs que non comparatifs auxquels ont participé plus de 1 000 patients. Le produit fut comparé à un placebo ou à la cimétidine lors d'essais à double insu.

Le diagnostic et les résultats cliniques ont été contrôlés à l'aide d'examen endoscopiques. La dose quotidienne moyenne utilisée était de 3 à 4 g par jour, et la durée du traitement variait entre quatre et 12 semaines.

La guérison complète des ulcères duodénaux a été constatée chez 83,9 % des patients traités par sucralfate en comprimés, comparativement à 57,2 % des patients traités avec un placebo.

Lors de deux essais comparant sucralfate en comprimés et la cimétidine, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le taux de guérison obtenu avec les deux médicaments.

Récidive de l'ulcère duodéal

Plus de 300 patients ont participé à des essais cliniques comparatifs évaluant l'efficacité de sucralfate en comprimés en matière de prévention de la récurrence de l'ulcère duodéal. Un essai multicentrique réalisé aux États-Unis à double insu et avec témoins placebo, a révélé une diminution significative de l'incidence de récurrences d'ulcères duodénaux chez les patients traités par sucralfate en comprimés sur une période maximale d'un an. Des évaluations endoscopiques effectuées à six et 12 mois ont mis en évidence les taux suivants de récurrences : 20 % des patients traités par sucralfate en comprimés avaient eu une récurrence après six mois, comparativement à 74 % recevant le placebo. Après 12 mois, les taux de récurrence étaient de 27 % chez les patients traités par sucralfate en comprimés, comparativement à 80 % chez les patients recevant un placebo. Durant l'essai, certains chercheurs ont noté des symptômes s'apparentant à ceux d'un ulcère duodéal chez quelques patients recevant les comprimés de sucralfate en prophylaxie. Cependant, la présence d'aucun ulcère duodéal avéré n'a pu être établie.

Ulcère gastrique

L'effet de sucralfate en comprimés sur l'ulcère gastrique fut évalué à double insu chez environ 450 patients. Le taux de guérison chez les patients recevant sucralfate en comprimés fut de 74,1 %, comparativement à un taux de guérison de 53,1 % chez les patients qui recevaient un placebo.

Un essai comparatif entre sucralfate et la cimétidine auquel participaient 41 patients a révélé des taux de guérison comparables chez les deux groupes de patients.

TOXICOLOGIE

1. **Toxicité aiguë**

il a été impossible de déterminer la DL₅₀ lors d'études de toxicité aiguë sur la DL₅₀ effectuées chez diverses espèces de rongeurs. Les doses utilisées dans ces études ont été aussi élevées que 12 g/kg de poids corporel administrés par voie orale chez le rat et 8 g/kg de poids corporel administrés par voie intrapéritonéale chez la souris. Des chiens ont reçu du sucralfate à des doses allant jusqu'à 5 g/kg. Aucun effet toxique et aucune mortalité attribuable au médicament n'a été observé.

2. **Toxicité subaiguë**

Deux études de toxicité subaiguë ont été effectuées chez le lapin et le cobaye afin de déterminer l'effet du sucralfate sur le cæcum et le gros intestin. Des doses s'échelonnant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour pendant 30 jours ont été administrées, et des examens macroscopiques et histopathologiques du tube digestif entier ont été effectués à la fin de ces études. Aucun effet indésirable n'a été relevé sur aucune des parties du tractus digestif à la suite de l'administration de sucralfate dans les conditions requises pour ces études, de même que sur aucun autre système ,

En outre, aucun effet n'a été observé sur les paramètres hématologiques ou chimiques retenus lors de l'étude chez le cobaye., La teneur en aluminium sanguin fut évaluée lors de cette étude, et aucune augmentation des taux d'aluminium n'a été observée chez les animaux traités comparativement aux animaux témoins.

Lors d'une étude subaiguë d'une durée de 30 jours, le sucralfate fut administré à des groupes de rats à raison de 2, de 4 et de 8 g/kg/jour. Aucune toxicité n'a pu être démontrée relativement à l'état général, au comportement, aux paramètres hématologiques, aux épreuves sanguines ou encore au poids des organes. Une légère diminution du poids fut observée chez les rats recevant des doses élevées. L'examen histologique des tissus a révélé une infiltration de la sous-muqueuse et de la muqueuse de l'estomac par les neutrophiles chez six des 20 animaux recevant une dose de 8 g/kg/jour. Une observation similaire, mais à un degré moindre, a été faite chez trois rats recevant 4 g/kg/jour. Il n'y pas eu davantage d'observation. La posologie ne produisant aucun effet a été établie à 2 g/kg/jour.

3. **Toxicité chronique et pouvoir carcinogène**

L'effet de l'administration prolongée du sucralfate fut évalué chez la souris, le rat et le chien. Lors d'une étude de toxicité chronique d'une durée d'un an et d'une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans, le sucralfate était administré à des souris à des doses correspondant à 1 % et à 5 % de la nourriture ingérée. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans aucune de ces études, et aucun pouvoir carcinogène n'a pu être démontré. Lors d'une deuxième étude de cancérogénicité d'une durée de 109 semaines, des doses s'échelonnant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour furent utilisées chez la souris. Les résultats obtenus lors de cette étude ont confirmé ceux rapportés lors des deux études précédentes.

Le sucralfate fut administré à des doses de 0,5, de 1, de 2 et de 4 g/kg/jour par gavage lors d'une étude de toxicité chronique d'une durée de six mois effectuée

chez le rat. Aucune indication d'effet toxique relatif à l'état général, aux paramètres hématologiques, aux épreuves sanguines ainsi qu'au poids des organes n'a été observée.

Les estomacs des animaux recevant des doses de 2 et 4 g/kg/jour et sacrifiés après 90 jours présentaient une certaine infiltration de la sous-muqueuse et de la muqueuse par les neutrophiles; avec une dégénérescence hydropique concurrente ou un épaissement modéré de l'épithélium de la muqueuse. Ces effets étaient plus prononcés après six mois. Des changements dégénératifs furent également observés dans les cellules épithéliales des tubules rénaux à la dose de 4 g/kg/jour et, à un degré moindre, à la dose de 2 g/kg/jour. Les doses ne produisant aucun effet ont été estimées à 1 et à 2 g/kg/jour. Ces doses excèdent par plus de 15 fois celles recommandées chez l'humain.

Une étude de cancérogénicité et de toxicité chronique d'une durée de 24 mois fut effectuée chez le rat. Des vacuoles cytoplasmiques renfermant des éosinophiles ont été observées dans les cellules épithéliales des tubules rénaux chez les rats recevant des doses de 250 mg et de 1 000 mg/kg/jour. Cet effet n'a pas été constaté chez les animaux témoins et chez ceux recevant une dose de 50 mg/kg/jour. Cependant, les observations comportementales ainsi que les résultats des analyses de sang et d'urine étaient comparables chez tous les groupes, ce qui indique une fonction rénale normale. Par conséquent, les observations relatives à la fonction rénale n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. De plus, les examens microscopiques de tous les autres tissus ont révélé des résultats similaires chez tous les groupes. L'existence d'un pouvoir carcinogène n'a donc pu être établie.

Du sucralfate fut administré à des chiens à raison de 2 g/kg/jour pendant six mois. Aucun effet indésirable pouvant être lié au médicament n'a été signalé. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude d'une durée d'un an chez des chiens qui recevaient des doses de 50, de 250 et de 500 mg/kg/jour de sucralfate.

Cependant, lors d'examens microscopiques suivis d'analyses au microscope électronique, une zone renfermant des vacuoles dans quelques-unes des cellules épithéliales des tubules unifères contournés proximaux a été observée chez certains des animaux recevant des doses de 250 et de 500 mg/kg/jour. Aucun changement morphologique n'a été observé avec d'autres composés, tels que le mannitol, le dextrane, le saccharose ou la polyvidone.

Les changements étaient de nature non évolutive puisqu'ils pouvaient être observés après quatre semaines et qu'ils étaient réversibles. En outre, aucune des analyses sanguines ou des épreuves de la fonction rénale n'a pu révéler une lésion rénale ou démontrer que la fonction normale des reins était modifiée.

Il est à noter qu'aucune modification cellulaire des tissus rénaux pouvant être liée au médicament n'a été rapportée lors des études de 28 jours chez le cobaye, de 30 jours chez le lapin ou de 109 semaines chez la souris, tel que mentionné précédemment.

4. **Reproduction et tératologie**

Aucun effet tératogène ou autre anomalie du genre liés à l'emploi du sucralfate

n'a pu être démontré lors d'études de reproduction et de tératologie réalisées chez la souris et le rat recevant des doses jusqu'à 4 g/kg/jour et chez le lapin recevant des doses jusqu'à 1 000 mg/kg/jour. Aucun effet nocif pouvant être lié au médicament n'a été observé en ce qui a trait à la capacité générale de reproduction, à la fertilité ou aux effets périnataux ou postnataux. Les doses utilisées étaient de 15 à 45 fois supérieures à celles recommandées chez l'humain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bannwarth B., Gaucher A., Burnel D., Netter P. Longterm sucralfate therapy **J Rheumatol**, 1986. 13 (6) : 1187 (Lettre).
2. Bolin TD., Davis AE., Duncombe VM., Billington B. Role of maintenance sucralfate in prevention of duodenal ulcer recurrence. **Am J Med** sept 1987. 83 (suppl 3B) : 91- 94.
3. Borella LE., Seethaler K., Lippmann W. Sucralfate - antipeptic, antiulcer activities and antagonism of gastric emptying. **Arzneimittelforschung**, 1979. 29 : 793-798.
4. Brandstaetter G., Kratochvil P. Comparison of two sucralfate dosages (2 g twice a day versus 1 g four times a day) in duodenal ulcer healing. **Am J Med** 30 août 1985. 79 (suppl 2C) : 36-38.
5. Burgess E., Muruve D. Significant increases in serum aluminum levels during sucralfate therapy in patients with chronic renal disease despite increased renal Al clearance. Présenté à la conférence **annuelle scientifique de la National Kidney Foundation** du 30 novembre au 2 décembre 1990 (résumé).
6. Caillé G., du Souich P., Gervais P., Besner JG. Single dose pharmacokinetics of ketoprofen, indomethacin, and naproxen taken alone or with sucralfate. **Biopharm Drug Dispo**, 1987. 8 : 173-183.
7. Caillé G., du Souich P., Gervais P., Besner JG., Vézina M. Effects of concurrent sucralfate administration on pharmacokinetics of naproxen. **Am J Med**, sept 1987. 83 (suppl 3B) : 67-73.
8. Caillé G. du Souich P., Besner JG., Gervais P., Vézina M. Effects of food and sucralfate on the pharmacokinetics of naproxen and ketoprofen in humans. **Am J Med**, juin 1989. 86 (suppl 6A) : 38-44.

9. Classen M., Bethge H., Brunner G. et coll. Effect of sucralfate on peptic ulcer recurrence: A controlled, double-blind, multicenter study. **Scand J Gastroenterol**, 1983. 18 (suppl 83) : 61-68.
10. Cohen MM., Bowdler R., Gervais P., Morris GP., Wang H-R. Sucralfate protection of human gastric mucosa against acute ethanol injury. **Gastroenterology**, 1989. 96 : 292-298.
11. Coste T., Rautureau J., Beaugrand M. et coll. Comparison of two sucralfate dosages presented in tablet form in duodenal ulcer healing. *Am J Med*, sept 1987. 83 (suppl 3B) : 86-90.
12. D'Angio R., Mayersohn M., Conrad KA., Bliss M. Cimetidine absorption in humans during sucralfate coadministration. **Br J Clin Pharmacol**, mai 1986. 21 (5) : 515-520.
13. Guslandi M., Ballarin E., Tittobello A. Ulcer healing and mucosa stimulation properties of sucralfate: A study comparing sucralfate to cimetidine. **Fortschr Med**, 1982. 100 (38) : 1778-1780.
14. Haram EM., Weberg R., Berstad A. Urinary excretion of aluminum after ingestion of sucralfate and an aluminum-containing antacid in man. *Scand J Gastroenterol*, 1987. 22 : 615-618.
15. Hirano T., Takagaki Y. Healing promotion effects of sucrose sulfate aluminum ester (Ulcerlmin) on acetic acid induced ulcer. **Kiso To Rinsho** (The Clinical Report), 1974. 8 (4) : 1075-1078.
16. Hollander D., Tarnawski A., Gergely H., Zipser RD. Sucralfate protection of gastric mucosa against alcohol induced necrosis: A prostaglandin mediated process? **Gastroenterology**, mai 1983 : 84 (5 pt 2) : 1190.
17. Hollander D., Tarnawski A., Gergely H. et coll. Prostaglandin mediation of sucralfate's

protection of the gastric mucosa against alcohol injury. Présenté au **douzième congrès international sur la gastro-entérologie, à Lisbonne**, en 1984.

18. Kasugai T. Tsuboi M., Kato H, Ito E., Yagi M., Yamaoka Y., Yoshii Y., Naito Y., Kobayashi K., Takahashi J. Clinical effect of Ulcerlmin in gastric and duodenal ulcers. **Shinryo** (Diagnosis and Therapy), 1970. 23 (10) : 119-125.

19. Kasugai T., Ito K., Kizu M. Clinical studies of an antipepsin preparation (Pepstatin); assessment by double-blind test. **Shinyaku To Rinsho** (Journal of New Remedies and Clinics), 1972. 21 : 659-673.

20. Kodama M., Ito K., Sugaki T. Drug therapy of peptic ulcer with special reference to the therapeutic efficacy of basic aluminum sucrose sulfate. **Shinryo To Shinyaku** (Medical Consultations and New Remedies), 1973. 10 (1) : 19-30.

21. Libeskind M. Maintenance treatment of patients with healed peptic ulcer with sucralfate, placebo and cimetidine. **Scand J Gastroenterol**, 1983. 18 (suppl 83) : 69-70.

22. Ligumsky M., Karmeli F., Rachmilewitz D. Sucralfate stimulation of gastric PGE2 synthesis - possible mechanism to explain its cytoprotective properties. **Gastroenterology**, mai 1984. 86 (5 pt 2) : 1164.

23. Lione A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. **Pharmacol Ther**, 1985. 29 : 255-285.

24. Marks IN., Wright JP., Denyer M., Garish JAM., Lucke W. Comparison of sucralfate with cimetidine in the short term treatment of chronic peptic ulcers. **S Afr Med J**, 1980. 57 : 567-573.

25. Marks IN., Girdwood AH. Maintenance sucralfate and duodenal ulcer relapse - an interim report. **Scand J Gastroenterol**, 1983. 18 (suppl 83) : 71-73.

26. Marks IN., Wright JP., Gilinsky NH. et coll. A comparison of sucralfate dosage schedule in duodenal ulcer healing: Two grams twice a day versus one gram four times a day. **J Clin Gastroenterol**, août 1986. 8 (4) : 419-423.
27. Martin F., Farley A., Gagnon M. et coll. Comparison of the healing capacities of sucralfate and cimetidine in the short-term treatment of duodenal ulcer: A double-blind randomized trial. **Gastroenterology**, 1982. 82 : 401-405.
28. Martin F. Sucralfate suspension 1 g four times per day in the short-term treatment of active duodenal ulcer. *Am J Med*, juin 1989. 86 (suppl 6A) : 104-107.
29. Matsuo Y., Seki A. Research on Ulcerimin: Effects on experimental ulcers and the autolyzing phenomenon of the gastric mucosa. **Igaku No Ayumi** (The Course of Medicine), 1970. 74 (13) : 681-685.
30. Mayberry JF., Williams RA., Rhodes J. et coll. A controlled clinical trial of sucralfate in the treatment of gastric ulcer. **Br J Clin Pract**, 1978. 32 : 291-293.
31. Miyoshi A., Moriga M., Kobayashi M., Suyama T., Kiguchi Y., Kishimoto S. Experimental and clinical studies on anti-pepsin preparations: I. Anti-pepsin and anti-ulcerogenic activities of sucrose sulfate ester. **Naika Hokan**, 1968. 15 (12) : 419- 425.
32. Moshal MG., Spitaels JM., Khan F. Sucralfate in the treatment of duodenal ulcers. A double-blind endoscopically controlled trial. **S Afr Med J**, 1980. 57 : 742-744.
33. Moshal MG., Spitaels JM., Manion GL. Double-blind, placebo-controlled evaluation of one year therapy with sucralfate in healed duodenal ulcer. **Scand J Gastroenterol**, 1983. 18 (suppl 83) : 57-59.
34. Nagashima R., Hinohara Y., Hirano T. et coll. Selective binding of sucralfate to ulcer lesion: II. Experiments in rats with gastric ulcer receiving ¹⁴C-sucralfate or potassium

- ¹⁴C-sucrose sulfate. **Arzneimittelforschung**, 1980. 30 : 84-88.
35. Nagashima R., Hinohara Y., Hirano T. Selective binding of sucralfate to ulcer lesion: III. Experiments in rats with duodenal ulcer receiving ¹⁴C-sucralfate. **Arzneimittelforschung**, 1980. 30 : 88-91.
36. Nakazawa S., Odori Y., Mizuno F. et coll. Clinical efficacy of a placenta extract preparation, PLP injection, in gastric ulcer; comparative study with basic aluminum sucrose sulfate by double-blind technique. **Rinsho Hyoka** (Clinical Evaluation), 1973. 1 (2) : 3.
37. Nakazawa S., Nagashima R., Samloff IM. Selective binding of sucralfate to gastric ulcer in man. **Dig Dis Sci**, 1981. 26 : 297-300.
38. Namekata M., Tanaka T., Sakamoto N., Moro K. Oligosaccharide sulfates and monosaccharide sulfates for medical purposes: III. Antiulcerogenic properties of the sucrose sulfates aluminum complex. **Yakugaku Zasshi**, 1967. 87 : 889-893.
39. Nishiyama H., Nakajima K., Okamoto N., Kanazawa K., Komibuchi T., Miyata M. Experience with the use of Ulcerlmin in peptic ulcer. **Shinryo To Shinyaku** (Medical Consultation and New Remedies), 1967. 4 (10) : 1599-1606.
40. Pugh MC., Small RE., Garnett WR., Townsend RJ., Willis HE. Effect of sucralfate on ibuprofen absorption in normal volunteers. *Clin Pharm*, 1984. 3 (6) : 630-633.
41. Shimizu M., Ishii A., Yoshikawa H., Tsuji K. Treatment of peptic ulcer with Ulcerlmin. **Rinsho To Kenkyu** (The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine), 1970. 47 (5) : 207-215.
42. Shimizu M., Shibuya E., Ishii A. et coll. Experimental studies of antiulcerous activity of basic aluminum sucrose sulfate (CG-A6J): III. Effects on clamping-cortisone ulcers. **Kiso To Rinsho** (The Clinical Report), 1968. 2 (5) : 383-393.

43. Taniguchi M., Takafuji H., Ueda M., Suzuki S., Morino T. Clinical effect of Ulcerlmin on peptic ulcer. **Shinryo** (Diagnosis and Therapy), 1970. 23 : 877-882.
44. Tarnawski A., Hollander D., Krause WJ., Zipser RD., Gergely H. Effect of sucralfate on normal gastric mucosa. Histologic, ultrastructural and functional assessment. **Gastroenterology**, mai 1983. 84 (5 pt 2) : 1331.
45. Tarnawski A., Hollander D., Gergely H., Stachura J. Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of gastric mucosa against ethanol injury. **Gastroenterology**, mai 1983. 84 (5 pt 2) : 1331.
46. Tarnawski A., Hollander D., Krause WJ., Gergely H. Sucralfate protection of gastric mucosa against alcohol injury. Morphologic, ultrastructural and functional time sequence analysis. **Gastroenterology**, mai 1983. 84 (5 pt 2) : 1331.
47. Tasaka S., Oguro Y. Effects of Ulcerlmin on blood coagulability. **Shinyaku To Rinsho** (Journal of New Remedies and Clinics), 1969. 18 (4).
48. Tesler MA., Lim ES. Protection of gastric mucosa by sucralfate from aspirin-induced erosions. **J Clin Gastroenterol**, 1981. 3 (suppl 2) : 175-179.
49. Tovey FI., Husband EM., Yiu YC., et coll. Comparison of relapse rates and of mucosal abnormalities after healing of duodenal ulceration and after one year's maintenance with cimetidine or sucralfate: a light and electron microscopy study. **Gut**, 1989. 30 : 586-593.
50. Yamagata S., Ishimori A., Onoda T. et coll. Evaluation of drug efficacy of Ebimar on peptic ulcer by a double-blind trial. **Shinryo To Shinyaku** (Medical Consultation and New Remedies), 1971. 8 (10) : 1-7.
51. Yamagata S., Ishimori A., Ogawa N. Clinical evaluation of drug efficacy on peptic ulcer by comparative, double-blind testing. Phase III study of N-acetyl-L-glutamine

aluminum complex (KW-110). **Rinsho Seijinbyo** (The Journal of Adult Disease), 1974. 4 : 894-906.

52. Yoshitani K. Clinical experience with the use of Ulcerlmin. **Shinryo To Shinyaku** (Medical Consultation and New Remedies), 1973. 10 (1) : 39-42.

53. **MONOGRAPHIE DE PRODUIT, SULCRATE[®]** Tablet 1 g and Oral Suspension 1g/5mL, APTALIS PHARMA CANADA INC., Date de Revision: 12 septembre 2013, Numéro de contrôle. 166321.