

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LANSOPRAZOLE

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

USP

15 mg et 30 mg

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

**Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5**

**Date de révision :
14 mai 2020**

Numéro de contrôle de la présentation : 238469

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	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	40
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ÉTUDES CLINIQUES	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	64
TOXICOLOGIE	74
RÉFÉRENCES	86
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	93

P^rLANSOPRAZOLE
lansoprazole en capsules à libération prolongée
USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule à libération prolongée 15 mg et 30 mg	<p>citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, méthylcellulose 15 CPS, poloxamère 407 (micro), polyéthylèneglycol 8000 et talc (500 mesh)</p> <p><u>Composition des capsules de 15 mg :</u> Partie rose opaque : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40 Partie verte opaque : dioxyde de titane, gélatine, vert FD&C n° 3</p> <p><u>Composition des capsules de 30 mg :</u> Partie rose opaque : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40 Partie noire opaque : bleu FD&C n° 1, gélatine, rouge FD&C n° 40</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NOTA : LORSQUE CE PRODUIT EST ADMINISTRÉ EN ASSOCIATION AVEC DES ANTIBIOTIQUES EN VUE DE L'ÉRADICATION DE *HELICOBACTER PYLORI* (*H. pylori*), ON DOIT CONSULTER LA MONOGRAPHIE DE CES ANTIBIOTIQUES.

Adultes

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

- l'ulcère duodénal;
- l'ulcère gastrique;

- l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, incluant le syndrome (œsophage) de Barrett, et les cas réfractaires à une cure appropriée aux antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine;
- la cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); le traitement de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS chez les patients qui continuent à prendre ces médicaments (les études comparatives n'ont pas duré plus de huit semaines);
- la réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS chez les patients qui ont des antécédents d'ulcères gastriques et qui doivent continuer à prendre un AINS (l'étude comparative n'a pas duré plus de 12 semaines); La période de traitement de l'étude clinique n'a pas dépassé 12 semaines.
- le reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGOs), les brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO;
- les états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**);
- l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Trithérapie : Lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine/amoxicilline

L'emploi du lansoprazole en association avec la clarithromycine et l'amoxicilline à titre de trithérapie est indiqué dans le traitement de l'infection à *H. pylori* et de l'ulcère duodéal évolutif. On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodéal (voir **ÉTUDES CLINIQUES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

(POUR PLUS DE DÉTAILS SUR LA TRITHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À *H. PYLORI* ET DE L'ULCÈRE DUODÉAL ÉVOLUTIF, SE REPORTER À LA MONOGRAPHIE DE Hp-PAC).

Chez les patients présentant des antécédents récents d'ulcère duodéal et qui sont infectés par *H. pylori*, le traitement d'éradication peut réduire le taux de récurrence de l'ulcère duodéal. On ignore encore quel est le meilleur moment auquel administrer un traitement d'éradication à ces patients.

En cas d'échec du traitement d'association renfermant la clarithromycine, il convient de procéder à des épreuves de sensibilité. Si ces épreuves révèlent une résistance à la clarithromycine ou s'il n'est pas possible d'effectuer de telles épreuves, il est recommandé de prescrire une autre association médicamenteuse.

Aucune résistance à l'amoxicilline n'a été observée dans les études cliniques portant sur l'administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée et d'amoxicilline.

Le **tableau 1** résume les taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies.

Tableau 1. Taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies

Schéma posologique	Nombre de jours / n° de l'étude	Patients évaluables (d'après le protocole)* % (n/N)	ITT (toutes les données) [†] % (n/N)	ITT (pire cas) [‡] % (n/N)
Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg / clarithromycine à 500 mg / amoxicilline à 1 000 mg (tous 2 f.p.j.)	14 / M93-131	92 (44/48)	94 (47/50)	86 (47/55)
	14 / M95-392	86 (57/66)	87 (58/67)	83 (58/70)
Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg / clarithromycine à 500 mg / amoxicilline à 1 000 mg (tous 2 f.p.j.)	10 / M95-399	84 (103/123)	86 (110/128)	81 (110/135)
Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg / clarithromycine à 250 mg / amoxicilline à 1 000 mg (tous 2 f.p.j.)	7 / GB 94/110	90 (103/114)	90 (104/116)	86 (104/121)

Définitions : ITT = Patients en intention de traiter

* D'après les patients évaluables présentant un ulcère duodéal avéré et/ou une gastrite et une infection à *H. pylori* au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois selon le CLOtest[®], l'examen histologique et/ou la culture. Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils avaient poursuivi l'étude jusqu'à la fin. De plus, les patients qui abandonnaient l'étude en raison d'un effet secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».

[†] Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une infection à *H. pylori* avérée au départ selon la définition déjà mentionnée et s'ils présentaient un ulcère duodéal avéré.

[‡] « Pire cas » incluait les patients pour lesquels il n'y avait pas de données disponibles sous la rubrique « échec du traitement ».

Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient un ulcère duodéal (évolutif) avéré et une infection à *H. pylori* au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois (CLOtest[®], histologie et/ou culture).

Enfants (de 1 à 17 ans)

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

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 la 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.
- L'amoxicilline est contre-indiquée dans les cas d'hypersensibilité connue aux pénicillines (voir la monographie de l'amoxicilline avant de prescrire ce produit). L'amoxicilline est contre-indiquée dans les cas d'hypersensibilité connue aux pénicillines (voir la monographie de l'amoxicilline avant de prescrire ce produit).
- La clarithromycine est contre-indiquée dans les cas d'hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine ou à d'autres macrolides. La clarithromycine est également contre-indiquée en association avec l'astémizole, la terfénadine, le cisapride ou le pimozide (voir la monographie de la clarithromycine en comprimés avant de prescrire ce produit). La clarithromycine est également contre-indiquée en association avec l'astémizole, la terfénadine, le cisapride ou le pimozide (voir la monographie de la clarithromycine en comprimés avant de prescrire ce produit).
- L'administration concomitante de lansoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 11).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'on administre le lansoprazole en association avec la clarithromycine, on ne doit pas administrer la clarithromycine à une femme enceinte, surtout au cours des trois premiers mois de la grossesse, sauf si aucun autre traitement ne convient. Si une grossesse survient pendant que la patiente prend le médicament, il faut avertir cette dernière des dangers que ce fait pourrait présenter pour le fœtus. On a constaté les effets défavorables de la clarithromycine sur l'évolution de la grossesse et/ou sur le développement embryo-fœtal chez le singe, la souris, le rat et le lapin à des doses qui ont entraîné des concentrations plasmatiques de 2 à 17 fois supérieures aux concentrations sériques que l'on observe chez l'être humain qui reçoit les doses maximales recommandées (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS dans la monographie de la clarithromycine).

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.

Colite pseudomembraneuse

On a signalé des cas de colite pseudomembraneuse à la suite de l'administration de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline; la gravité de cette complication peut aller jusqu'à mettre la vie du patient en danger. Par conséquent, il est important d'envisager la possibilité de cette affection chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à un traitement antibactérien.

Les antibactériens altèrent la flore normale du côlon et peuvent ainsi permettre la prolifération de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est la principale cause des colites consécutives à une antibiothérapie.

Dès que l'on a établi le diagnostic de colite pseudomembraneuse, il faut prendre des mesures pour la traiter. Les cas légers peuvent généralement céder devant la seule interruption du traitement. Dans les cas modérés ou graves, il faut songer à administrer des liquides et des électrolytes, à donner un supplément protéique et à administrer un antibiotique qui soit efficace contre une colite à *Clostridium difficile*.

Diarrhée associée à Clostridium Difficile

Une réduction de l'acidité gastrique, par quelque moyen que ce soit, dont l'emploi d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), accroît le nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons pourrait par conséquent entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment d'infections à *Salmonella*, *Campylobacter* et à *Clostridium difficile*.

Une augmentation du risque d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été observée en association avec l'emploi d'IPP durant plusieurs études d'observation. L'ICD et la DACD doivent être prises en considération lors du diagnostic différentiel de la diarrhée qui ne cède pas. Les facteurs de risque additionnels d'ICD et de DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de comorbidités.

Il faut prescrire les IPP aux patients à la dose la plus faible et pour la durée la plus courte permettant de traiter la maladie et les réévaluer pour déterminer si le traitement continu par un IPP reste bénéfique.

Utilisation concomitante avec du méthotrexate

D'après les articles publiés, 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**).

Infection à *H. pylori* : éradication et observance

Afin d'éviter l'échec du traitement d'éradication qui peut s'accompagner d'un risque d'antibiorésistance et d'un risque d'échec du traitement ultérieur, il faut aviser les patients de respecter à la lettre le schéma thérapeutique qui leur a été prescrit.

Dans le traitement visant l'éradication de *H. pylori*, on ne doit pas administrer d'amoxicilline ni de clarithromycine aux insuffisants rénaux, étant donné que la posologie appropriée n'a pas encore été établie chez cette population de patients.

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 établies (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 entérochromaffin-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 les sections **TOXICOLOGIE**, **Mutagenicité et Carcinogénicité**.

L'analyse des 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 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 en capsules à libération prolongée pendant des périodes allant jusqu'à 15 mois. Les taux sériques de gastrine 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 par le lansoprazole en capsules à libération prolongée, les taux sériques de gastrine (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 des patients ayant reçu le traitement. Pour plus de détails, voir les sections

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et TOXICOLOGIE.

Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux

Des interactions entre les IPP et certains médicaments antirétroviraux ont été signalées. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes possibles sont liés au CYP2C19.

Rilpivirine

L'administration concomitante de lansoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Atazanavir et nelfinavir

L'administration concomitante de lansoprazole et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir la monographie des produits suivants : Atazanavir et Nelfinavir).

Si l'administration concomitante de lansoprazole en capsules à libération prolongée et d'atazanavir est jugée indispensable, on recommande d'assurer une surveillance clinique étroite et d'administrer une dose de 400 mg d'atazanavir en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de lansoprazole en capsules à libération prolongée ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de Atazanavir).

Saquinavir

Il faut faire preuve de prudence lorsque lansoprazole en capsules à libération prolongée est administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. On recommande de surveiller l'apparition de signes possibles de toxicité liée au saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation du taux de triglycérides, une thrombose veineuse profonde et un allongement de l'intervalle QT. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée en tenant compte de l'innocuité chez chaque patient (voir la monographie Saquinavir).

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 événements 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**).

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).

Interférence avec les tests de laboratoire

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par lansoprazole doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Gastro-intestinal

Lorsqu'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, on doit écarter la possibilité d'un cancer avant d'entreprendre un traitement par le lansoprazole en capsules à libération prolongée, car l'administration de ce médicament peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic de cancer.

L'utilisation à long terme du lansoprazole en capsules à libération prolongée est associée à une augmentation du risque de polypes fundiques, surtout au-delà d'un an (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). La plupart des polypes fundiques sont asymptomatiques. Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection en question.

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**.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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.

Immunitaire

Des réactions allergiques (y compris l'anaphylaxie) ont été signalées chez des patients qui recevaient la clarithromycine par voie orale.

Des réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques), fatales même, sont survenues chez des sujets traités à la pénicilline. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire en présence d'antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et/ou de sensibilité à divers allergènes.

On dispose de rapports bien documentés sur des sujets ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline et qui ont subi des réactions graves d'hypersensibilité à la suite de la prise de céphalosporines. Avant d'entreprendre l'administration d'une pénicilline quelconque, on doit vérifier soigneusement si le sujet a déjà subi des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et à d'autres allergènes. En cas de réaction allergique, on doit interrompre l'administration d'amoxicilline et instaurer le traitement qui s'impose.

Les réactions anaphylactiques graves doivent faire l'objet d'un traitement d'urgence immédiat faisant appel à l'administration d'épinéphrine, d'oxygène, de corticostéroïdes; on doit en outre s'assurer que le patient respire librement et l'intuber, le cas échéant.

Lupus érythémateux cutané subaigu

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés lors de l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si elles touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par LANSOPRAZOLE. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation**).

Ophthalmologique

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 en capsules à libération prolongée 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 chez un animal prédisposé.

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

La découverte d'atrophie rétinienne liée à la prise du médicament 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**.

Rénal

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez l'insuffisant rénal. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du lansoprazole en capsules à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dans le traitement visant l'éradication de *H. pylori*, on ne doit pas administrer d'amoxicilline ni de clarithromycine aux sujets atteints d'insuffisance rénale, étant donné que la posologie appropriée n'a pas encore été établie chez cette population de patients.

Sensibilité/résistance

Antibiorésistance et éradication de *H. pylori*

Trois patients sur [3/82 (3,7 %)], chez qui les isolats étaient sensibles à la clarithromycine avant le traitement, étaient toujours infectés par *H. pylori* après avoir reçu la trithérapie. Comme on ne dispose d'aucun résultat d'épreuves de sensibilité réalisées après la trithérapie sur les isolats provenant de ces trois patients, on ignore si ces patients présentaient effectivement une résistance à la clarithromycine. Seize pour cent des patients qui ont reçu la bithérapie ont présenté une résistance à la clarithromycine après le traitement. L'apparition d'une résistance à la clarithromycine doit donc être envisagée comme un risque possible.

Emploi chez la femme

Plus de 4 000 femmes ont fait l'objet d'un traitement au lansoprazole en capsules à libération prolongée. Chez le patient âgé, les taux de cicatrisation des ulcères se comparent aux taux observés chez les patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables et des résultats anormaux des épreuves de laboratoire est également semblable dans tous les groupes d'âge.

Populations particulières

Femmes enceintes

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) et sur des lapines gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) 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 liés à 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 la section **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 le lansoprazole en capsules à libération prolongée chez la femme enceinte que si les bienfaits éventuels l'emportent sur le risque présenté pour le fœtus.

Lorsqu'on administre le lansoprazole en capsules à libération prolongée en association avec la clarithromycine, on doit consulter la monographie complète de la clarithromycine avant de l'administrer à une femme enceinte.

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 beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on ne doit pas donner LANSOPRAZOLE à la mère qui allaite à moins que l'emploi de ce produit ne soit considéré comme essentiel. On doit éviter d'allaiter pendant la prise de lansoprazole.

Enfants (de 1 à 17 ans)

On a établi l'innocuité et l'efficacité du lansoprazole chez les enfants âgés de 1 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 en capsules à libération prolongée 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 en capsules à libération prolongée 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.

Personnes âgées

Les avantages de l'emploi d'IPP doivent être évalués par rapport au 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 établies et faire l'objet d'une attention particulière (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chez le patient âgé, les taux de cicatrisation des ulcères se comparent aux taux observés chez les patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables et des résultats anormaux des épreuves de laboratoire est également semblable dans tous les groupes d'âge. Il n'est donc 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 liés à l'emploi d'un autre médicament faisant l'objet d'études cliniques. L'information sur les effets secondaires 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.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

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 2** et **tableau 3**, respectivement). La fréquence de ces effets est exprimée en pourcentage entre parenthèses.

Tableau 2

Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives (avec un 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)
Nausées	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 mg et de 60 mg une fois par jour pendant 4 et 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 1 359 (52,6 %) ayant reçu le lansoprazole à libération prolongée; 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 3

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 / effet indésirable*	Lansoprazole en capsules à libération prolongée† (n = 647), n (%)	Ranitidine (n = 393), n (%)
Organisme entier		
Céphalées	26 (4,0)	14 (3,6)
Douleurs abdominales	8 (1,2)	3 (0,8)
Appareil digestif		
Diarrhée	27 (4,2)	8 (2,0)
Nausées	7 (1,1)	4 (1,0)
Système nerveux		
Étourdissements	8 (1,2)	3 (0,8)

Tableau 3

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 / effet indésirable*	Lansoprazole en capsules à libération prolongée [†] (n = 647), n (%)	Ranitidine (n = 393), n (%)
Peau et annexes cutanées		
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 mg et de 60 mg une fois par jour pendant 4 et 8 semaines.

Études sur les ulcères gastriques secondaires à la prise d'AINS

Les tableaux suivants résument les effets indésirables le plus fréquemment signalés et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre de deux études sur la *cicatrisation* et d'une étude sur la *réduction du risque* (**tableau 4** et **tableau 5**, respectivement).

Tableau 4

Effets indésirables le plus fréquemment signalés* et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre des principales études sur la cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS, par groupe de traitement et par dose[@]

Système ou appareil / terminologie COSTART	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j. (n = 235) %(n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 235) %(n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 231) %(n)
Ensemble des effets	47 % (110)	43 % (102)	52 % (120)
Organisme entier			
Douleurs abdominales	7 % (17)	3 % (7)	5 % (11)
Appareil digestif			
Diarrhée	8 % (19)	11 % (25)	9 % (21)
Appareil respiratoire			
Pharyngite	7 % (16)	6 % (13)	7 % (17)

* Effets signalés par ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement.
[†] Traitement d'une durée de 8 semaines.

Tableau 5

Effets indésirables le plus fréquemment signalés* et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre des principales études sur la réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS, par groupe de traitement et par dose[†]

Système ou appareil / terminologie COSTART	Placebo (n = 133) % (n)	Misoprostol 200 µg 4 f.p.j. (n = 134) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 136) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 132) % (n)
--	-------------------------------	---	--	--

Tableau 5				
Effets indésirables le plus fréquemment signalés* et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre des principales études sur la réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS, par groupe de traitement et par dose†				
Système ou appareil / terminologie COSTART	Placebo (n = 133) % (n)	Misoprostol 200 µg 4 f.p.j. (n = 134) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 136) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 132) % (n)
Organisme entier				
Douleurs abdominales	7 % (9)	10 % (14)	7 % (9)	6 % (8)
Appareil digestif				
Diarrhée	7 % (9)	25 % (33) ^{‡§¶}	10 % (14)	13 % (17)
Nausées	5 % (6)	6 % (8)	1 % (2)	5 % (6)
Appareil respiratoire				
Pharyngite	3 % (4)	9 % (12)	7 % (10)	9 % (12) [‡]
Sinusite	2 % (3)	2 % (3)	5 % (7)	6 % (8)
Appareil génito-urinaire				
Infection des voies urinaires	2 % (2)	7 % (9) [¶]	4 % (6)	1 % (1)
* Effets signalés par ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement. † Traitement d'une durée de 12 semaines. ‡ Différence statistiquement significative comparativement au placebo ($p \leq 0,05$). § Différence statistiquement significative comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. ($p \leq 0,05$). ¶ Différence statistiquement significative comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. ($p \leq 0,05$).				

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 6**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

Tableau 6
Effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement et signalés par ≥ 5 % des patients dans les études comparatives avec placebo sur le RGO non érosif menées aux États-Unis

Système ou appareil / terminologie COSTART	Placebo n = 71 % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée* n = 249
Total des patients		
Ensemble des effets	16,9 (12)	28,5 (71) [†]

Organisme entier		
Douleurs abdominales	1,4 (1)	6,0 (15)
Céphalées	7,0 (5)	7,6 (19)
Appareil digestif		
Diarrhée	2,8 (2)	5,2 (13)
† Différence statistiquement significative comparativement au placebo : $p = 0,05$.		
* Doses de 15 et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines.		

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence $\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris le lansoprazole en capsules à libération prolongée, 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 en capsules à libération prolongée et le placebo lorsque l'on a évalué les effets indésirables liés au traitement.

Études comparatives (avec médicament actif) 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 7**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

Tableau 7
Effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement le plus souvent signalés** dans les études comparatives (avec médicament actif) menées aux États-Unis sur le RGO non érosif, par groupe de traitement

Système ou appareil / Terminologie COSTART	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j. (n = 283) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée† 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)
* Effets signalés par $\geq 5\%$ des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.		
† Différence statistiquement significative comparativement à la ranitidine : $p = 0,05$.		
‡ Doses de 15 et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines.		

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence $\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris le lansoprazole en capsules à libération prolongée, 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 en capsules à libération prolongée 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 É.-U.

Les effets indésirables (terminologie COSTART) survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients dans chacun des groupes de traitement des études sur le traitement d'entretien et apparaissant entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie sont énumérés dans le **tableau 8**, 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 8		
Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant un placebo ou le lansoprazole en capsules à libération prolongée entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie* dans les études sur le traitement d'entretien		
Groupe de traitement	Placebo	Lansoprazole en capsules à libération prolongée
Exposition moyenne (jours)	Effet cumulatif n = 236 (105,4)	Effet cumulatif n = 386 (267,5)
Système ou appareil / terminologie COSTART	% (n)	% (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	39,4 (93)	70,5 (272)
Organisme entier		
Douleurs abdominales	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)
Douleurs	0,8 (2)	2,6 (10)
Appareil digestif		
Diarrhée		
Anomalies gastro-intestinales (polypes)	5,5 (13)	9,8 (38)
Nausées	0,8 (2)	4,4 (17)
Troubles dentaires	1,3 (3)	2,8 (11)
Vomissements	0,4 (1)	2,1 (8)
	0,4 (1)	3,4 (13)
Appareil locomoteur		
Arthralgie		
Myalgie	1,3 (3)	4,4 (17)
	1,3 (3)	2,1 (8)
Système nerveux		
Étourdissements	0,4 (1)	2,8 (11)
Appareil respiratoire		
Bronchite		
Aggravation de la toux	1,3 (3)	3,1 (12)
Pharyngite	0	2,3 (9)
	9,3 (22)	17,1 (66)

Rhinite	1,3 (3)	5,7 (22)
Sinusite	2,5 (6)	6,5 (25)
Peau et annexes cutanées		
Éruption cutanée	3,0 (7)	4,7 (18)
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	2,5 (6)	4,1 (16)
* Jusqu'au moment de la 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 9**, par système ou appareil et par groupe de traitement.

Système ou appareil / Terminologie COSTART	Lansoprazole en capsules à libération prolongée (n = 263) % (n)	Antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine (n = 161) % (n)
Total des patients		46,6 (75)
Ensemble des effets	49,8 (131)	
Organisme entier		3,7 (6)
Douleurs abdominales	3,0 (8)	0,6 (1)
Douleurs dorsales	2,3 (6)	2,5 (4)
Blessure accidentelle	1,5 (4)	3,1 (5)
Infection	1,1 (3)	
Appareil cardiovasculaire		2,5 (4)
Hypertension	1,9 (5)	
Appareil digestif		4,3 (7)
Diarrhée	9,1 (24)	1,2 (2)
Gastrite	5,3 (14)	2,5 (4)
Constipation	2,7 (7)	3,1 (5)
Vomissements	1,9 (5)	3,1 (5)
Dyspepsie	1,1 (3)	
Appareil locomoteur		2,5 (4)
Arthralgie	1,9 (5)	
Système nerveux		2,5 (4)
Étourdissements	1,9 (5)	
Appareil respiratoire		3,1 (5)
Troubles respiratoires	2,3 (6)	2,5 (4)
Aggravation de la toux	1,1 (3)	

Les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients recevant un traitement au lansoprazole en capsules à libération prolongée 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 de l'histamine (27,5 % et 49,8 %, respectivement).

Lansoprazole en comprimés à libération prolongée

Les effets indésirables qui ont été observés dans deux études de bioéquivalence menées chez des volontaires sains sont énumérés dans le **tableau 10**.

L'incidence des effets indésirables entre le groupe ayant pris le lansoprazole à 15 mg en comprimés à libération prolongée et à désintégration orale, et le groupe témoin ayant reçu par voie orale le lansoprazole à 15 mg en capsules à libération prolongée (8 et 3 %, respectivement) était similaire et est résumée dans le **tableau 10**.

L'incidence des effets indésirables entre le groupe ayant pris le lansoprazole à 30 mg en comprimés à libération prolongée et à désintégration orale, et le groupe témoin ayant reçu par voie orale le lansoprazole à 30 mg en capsules à libération prolongée (0 et 2 %, respectivement) était similaire et est résumée dans le **tableau 10**.

Tableau 10			
Résumé des effets indésirables par schéma posologique, par effet indésirable (terminologie COSTART), par nombre et pourcentage de sujets et par incidence			
Schéma posologique / n	Terminologie COSTART	n (pourcentage)	n global (incidence)
Lansoprazole à 15 mg en comprimés à libération prolongée, à désintégration orale (test) / 60	Céphalées	4 (7 %)	5 (8 %)
	Nausées	2 (3 %)	
	Épistaxis	1 (2 %)	
Lansoprazole à 15 mg en capsules à libération prolongée (témoin) / 60	Céphalées	2 (3 %)	2 (3 %)
	Nausées	1 (2 %)	
Lansoprazole à 30 mg en comprimés à libération prolongée, à désintégration orale (test) / 60	S.O.	0 (0 %)	0 (0 %)
Lansoprazole à 30 mg en capsules à libération prolongée (témoin) / 60	Hyperlipémie	1 (2 %)	1 (2 %)

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) liés au traitement chez des patients de 1 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 %) liés au 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 8 ans et demi 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 %)

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

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; veuillez également consulter la section **Effets indésirables du médicament signalés 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, halitose, infection (non précisée), malaises, douleurs au cou, rigidité du cou, douleurs pelviennes;

Appareil cardiovasculaire : angine de poitrine, arythmie, bradycardie, accident vasculaire cérébral / 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, hématomérose, 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;

Systèmes
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.

Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline

Dans les études cliniques portant sur le traitement associant le lansoprazole en capsules à libération prolongée, la clarithromycine et l'amoxicilline de même que le traitement associant le lansoprazole en capsules à libération prolongée et l'amoxicilline, on n'a observé aucun effet secondaire imputable à ces associations médicamenteuses. Les effets secondaires qui ont fait leur apparition se sont limités aux effets déjà signalés à la suite de l'administration du lansoprazole en capsules à libération prolongée, de la clarithromycine ou de l'amoxicilline.

Pour plus de détails sur les effets secondaires de la clarithromycine et de l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Trithérapie : Lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine/amoxicilline

Les effets secondaires le plus fréquemment signalés chez les patients qui ont reçu la trithérapie ont été la diarrhée (7 %), les céphalées (6 %) et l'altération du goût (5 %). Les patients qui recevaient la trithérapie de 7 jours ont signalé moins d'effets secondaires que ceux qui recevaient la trithérapie de 10 et/ou de 14 jours. On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets secondaires signalés entre les trithérapies de 10 et de 14 jours.

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 gamma-glutamyl-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) 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 en capsules à libération prolongée n'a fait état d'ictère au cours de l'étude.

Pour plus de détails sur les modifications des résultats d'épreuves de laboratoire occasionnées par la clarithromycine et l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

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 hématologique et lymphatique :	agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, 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 (pouvant évoluer vers une insuffisance rénale), rétention urinaire.

À la suite de l'exposition d'environ 240 millions de patients à l'échelle mondiale (dans le cadre à la fois de la pharmacovigilance postcommercialisation et des études cliniques) au lansoprazole, 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 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 croit 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 l'aggravation des symptômes liés à l'acidité et peut causer une hyperchlorhydrie de rebond.

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

Des cas de polypes fundiques ont été signalés après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

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

Les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, sont susceptibles de faire augmenter l'exposition générale au lansoprazole. Les inducteurs du CYP2C19 peuvent réduire 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 peut 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 11 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le lansoprazole en capsules à libération prolongée

Nom du médicament pris en concomitance	Réf.	Effet	Commentaire clinique
---	-------------	--------------	-----------------------------

Nom du médicament pris en concomitance	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments antirétroviraux	C	↓ rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	<p>Rilpivirine L'administration concomitante de lansoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Atazanavir L'administration concomitante de lansoprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de Atazanavir).</p> <p>Nelfinavir L'administration concomitante de lansoprazole et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de Nelfinavir).</p> <p>Saquinavir La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de lansoprazole et de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au saquinavir (voir la monographie Saquinavir).</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du saquinavir de 82 % et la C_{max} de 75 %.</p>
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

Nom du médicament pris en concomitance	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			même temps qu'une dose approuvée de lansoprazole en capsules à libération prolongée.
CYP450			
Méthotrexate	É, EC		<p>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.</p> <p>Dans une étude de pharmacocinétique ouverte avec groupe unique d'une durée de 8 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 7 jours de naproxène à raison de 500 mg 2 f.p.j. et de lansoprazole en capsules à libération prolongée à raison de 30 mg par jour n'a eu aucun effet sur le comportement 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.</p>
Sucralfate	EC	Lansoprazole : ASC ↓, C _{max} ↓	<p>Les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être administrés 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).</p>
Tacrolimus	É	Augmentation du taux sanguin	<p>L'administration concomitante de lansoprazole en capsules à libération prolongée 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.</p>

Nom du médicament pris en concomitance	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Théophylline (CYP1A2, CYP3A)	EC	Augmentation de 10 % de la clairance de la théophylline	<p>Il est peu probable qu'une légère augmentation de la clairance de la théophylline ait des conséquences cliniques.</p> <p>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 en capsules à libération prolongée afin d'obtenir un taux sanguin de théophylline cliniquement efficace.</p> <p>Il faut surveiller le patient lors de la coadministration de lansoprazole en capsules à libération prolongée et de théophylline.</p>
Warfarine	É, EC	↑ RIN et du temps de prothrombine	<p>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 en capsules à libération prolongée 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.</p>
Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique			

Traitement d'association avec la clarithromycine et/ou l'amoxicilline

Pour plus de détails sur les interactions médicamenteuses de la clarithromycine et de l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments fait diminuer la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'absorption du produit. 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 antiscrétatoires, on observe une augmentation du taux

de chromogranine A (CgA) attribuable à une réduction de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par lansoprazole en capsules à libération prolongée doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Propriétés pharmacodynamiques**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chez les adultes et les enfants (de plus de 6 ans et capables d'avaler une capsule) :

Avaler les capsules entières. NE PAS ouvrir, diviser, écraser, ni mâcher les capsules.

Chez les adultes et les enfants ayant de la difficulté à avaler les capsules, il existe une autre option d'administration :

Les capsules LANSOPRAZOLE peuvent être ouvertes, et les granules intacts qu'elles contiennent peuvent être saupoudrés sur une cuillerée à soupe de compote de pommes. Avaler immédiatement. Ne pas mâcher ni écraser les granules.

Considérations posologiques

Ulcère duodéal

Éradication de *Helicobacter pylori* en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal

Trithérapie : Lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine/amoxicilline

Dans le traitement visant l'éradication de *H. pylori*, on ne doit pas administrer d'amoxicilline ni de clarithromycine aux sujets atteints d'insuffisance rénale, étant donné que la posologie appropriée n'a pas encore été établie chez cette population de patients.

Ulcère gastrique

LANSOPRAZOLE n'est pas indiqué dans le traitement d'entretien chez les patients qui présentent un ulcère gastrique.

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.

Ulcère duodéal

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit-déjeuner pendant deux à quatre semaines (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Un faible pourcentage de patients non infectés par *H. pylori* présenteront une récurrence et devront suivre un traitement d'entretien par un antiacide. On peut administrer le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg une fois par jour, avant le petit-déjeuner, pendant une période maximale d'un an pour le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal récurrent.

Éradication de *Helicobacter pylori* en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodénal

Trithérapie : Lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine/amoxicilline

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de LANSOPRAZOLE, à 500 mg de clarithromycine et à 1 000 mg d'amoxicilline, les trois médicaments étant administrés deux fois par jour pendant 7, 10 ou 14 jours (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**). Les doses quotidiennes doivent être prises avant les repas.

(POUR PLUS DE DÉTAILS SUR LA TRITHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À *H. PYLORI* ET DE L'ULCÈRE DUODÉNAL ÉVOLUTIF, SE REPORTER À LA MONOGRAPHIE DE Hp-PAC.)

Ulcère gastrique

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de lansoprazole 1 fois par jour, à prendre avant le petit-déjeuner pendant 4 à 8 semaines.

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez l'insuffisant rénal. Chez le patient âgé et le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial du lansoprazole en capsules à libération prolongée. Il importe toutefois d'observer les recommandations posologiques qui figurent dans les renseignements thérapeutiques du produit si le patient est âgé ou atteint d'insuffisance hépatique.

Ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS

On ne sait pas encore si l'éradication de *H. pylori* chez les patients qui présentent un ulcère secondaire à la prise d'AINS pourrait être bénéfique (Chan *et al.*, 2001).

Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 ou à 30 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit-déjeuner pendant un maximum de huit semaines. On a noté une tendance à de meilleurs taux de cicatrisation (4 et 12 %, dans le cadre de deux études) avec la dose de 30 mg, comparativement à la dose de 15 mg (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de lansoprazole une fois par

jour, à prendre avant le petit-déjeuner pendant un maximum de 12 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

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, à prendre avant le petit-déjeuner pendant quatre à huit semaines (voir **INDICATIONS ET USAGE 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 dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien cicatrisée s'établit à 15 mg de lansoprazole en capsules à libération prolongée 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 atteints d'états pathologiques d'hypersécrétion, la posologie du lansoprazole en capsules à libération prolongée 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 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 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)

Dans des études cliniques, le lansoprazole n'était pas administré au-delà de 12 semaines chez les

sujets de 1 à 11 ans. On ne sait pas si le lansoprazole est sûr et efficace lorsque sa durée d'utilisation est plus longue que la durée recommandée.
Ne pas dépasser la dose et la durée d'utilisation recommandées chez les enfants, comme il est décrit ci-dessous.

Enfants de 1 à 11 ans

Chez l'enfant de 1 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 **ÉTUDES CLINIQUES**).

Chez les enfants ayant de la difficulté à avaler les capsules, il existe une autre option d'administration :

Les capsules LANSOPRAZOLE peuvent être ouvertes, et les granules intacts qu'elles contiennent peuvent être saupoudrés sur une cuillerée à soupe de compote de pommes. Avaler immédiatement. Ne pas mâcher ni écraser les granules.

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 lansoprazole en capsules à libération prolongée ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la posologie du lansoprazole en capsules à libération prolongée n'est nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients âgés

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

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. LANSOPRAZOLE NE DOIT PAS ÊTRE CROQUÉ, ÉCRASÉ, BRISÉ, ni COUPÉ.

Autres modes d'administration

Chez les adultes et les enfants qui ont de la difficulté à avaler des capsules, il existe l'option suivante :

On peut ouvrir la capsule de LANSOPRAZOLE, saupoudrer les granulés intacts sur une cuillerée à soupe de compote de pommes et avaler le tout sans tarder. Il ne faut pas croquer ni écraser les granulés.

Emploi concomitant 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. 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 le 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 les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, le patient doit communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa 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 d'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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

LANSOPRAZOLE inhibent l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase (pompe à protons) qui catalyse l'échange des ions H^+ et K^+ . Ces produits inhibent efficacement la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que la sécrétion d'acide gastrique 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 à 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 duodéal 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.

Propriétés pharmacodynamiques

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à une diminution de la sécrétion d'acide. De plus, le taux de CgA augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines.

Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Cette interruption permet au taux de

CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les tests de laboratoire).

Éradication de *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est considéré comme un facteur étiologique important dans l'apparition de l'ulcère duodénal. La présence de *H. pylori* risque de léser la muqueuse en raison de la production d'enzymes (catalase, lipases, phospholipases, protéases et uréase), d'adhésines et de toxines; c'est la réponse inflammatoire subséquente qui contribue à l'apparition de lésions à la muqueuse.

L'administration concomitante d'un ou de plusieurs antibiotiques et d'un antisécrétoire, comme le lansoprazole, favorise l'éradication de *H. pylori* par rapport à l'administration de ces médicaments en monothérapie. L'élévation du pH qu'entraîne le traitement antisécrétoire rend le milieu plus favorable à l'action pharmacologique du ou des antibiotiques contre *H. pylori*.

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 (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.

Le **tableau 12** 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 en bonne santé. Pour obtenir le résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal, voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Chez l'animal**.

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
É-T	0,80	1,01	1797	419
CV en %	47,71	65,92	84,28	50,81
Min.	0,50	0,39	213	27

Max.	6,00	8,50	14 203	2 440
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 heure. 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. 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 \pm 8 L/h, et le volume de distribution (V_{ss}), à 29 \pm 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. En conséquence, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

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 (¹⁴C), 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 sont excrétés par voie biliaire.

La clairance moyenne du lansoprazole par suite de l'administration d'une dose unique de 30 mg par voie intraveineuse a été de 11,1 (± 3,8) L/h.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (de 1 à 17 ans)

Le comportement pharmacocinétique du lansoprazole a été étudié chez des enfants de 1 à 11 ans présentant un 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 présentant un RGO à qui l'on a donné 15 mg ou 30 mg de lansoprazole une fois par jour.

Le **tableau 13** 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 1 à 11 ans et à des adolescents de 12 à 17 ans, ainsi qu'à des sujets adultes sains.

Paramètre pharmacocinétique	Enfants de 1 à 11 ans (M97-808)		Adolescents de 12 à 17 ans (M97-640)		Adultes en bonne santé de ≥ 18 ans 30 mg [†]
	15 mg [*]	30 mg [*]	15 mg	30 mg	
T _{max} (h)	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,8
C _{max} (ng/mL)	790,9 ± 435,4	898,5 ± 437,7	414,8 ± 215,5	1005 ± 604,9	824 ± 419
C _{max} /D (ng/mL/mg)	–	–	27,7 ± 14,4	33,5 ± 20,2	27,5 ± 14,0
ASC (ng•h/mL)	1707 ± 1689	1883 ± 1159	1017 ± 1737	2490 ± 2522	2133 ± 1797
ASC/D (ng•h/mL/mg)	–	–	67,8 ± 115,8	83,0 ± 84,1	71,1 ± 59,9
T _{1/2} (h) [‡]	0,68 ± 0,21	0,71 ± 0,22	0,84 ± 0,26	0,95 ± 0,31	1,19 ± 0,52

* 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.

‡ Moyenne harmonique \pm pseudo-écart-type.

En général, le comportement pharmacocinétique du lansoprazole chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) présentant un RGO est semblable au comportement pharmacocinétique chez les sujets adultes sains.

Les enfants de 1 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.

Personnes âgées

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

Les données sur la pharmacocinétique du lansoprazole administré par voie intraveineuse chez les femmes sont limitées; cependant, dans le cadre d'une étude comparant le lansoprazole administré par voie orale à 12 hommes et à 6 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 (7 096 ng•h/mL chez le sujet malade par rapport à 2 645 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 LANSOPRAZOLE en capsules 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

LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 15 mg :

Capsules de gélatine dure composée d'une partie verte opaque et d'une partie rose opaque, portant l'inscription « APO L15 » à l'encre blanche. Offert en flacons de 100 capsules.

LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg :

Capsules de gélatine dure composée d'une partie noire opaque et d'une partie rose opaque, portant l'inscription « APO L30 » à l'encre blanche. Offert en flacons de 100 ou 500 capsules.

Ingrédients non médicinaux :

En plus de l'ingrédient actif, le lansoprazole, chaque capsule contient de citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, méthylcellulose 15 CPS, poloxamère 407 (micro), polyéthylèneglycol 8000 et talc (500 mesh).

Composition des capsules de 15 mg :

Partie rose opaque : bleu FD&C n° 1 à 0,0021 %; dioxyde de titane à 1,3 %; gélatine, q.s.p.
100 % rouge D&C n° 28 à 0,0752 %; rouge FD&C n° 40 à 0,0192 %;
Partie verte opaque : dioxyde de titane à 1,44 %; gélatine, q.s.p. 100 %vert FD&C n° 3 à 0,0719 %

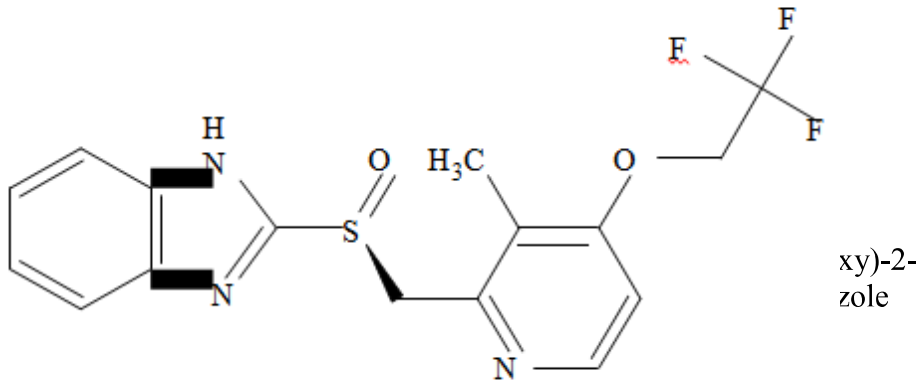
Composition des capsules de 30 mg :

Partie rose opaque : bleu FD&C n° 1 à 0,0021 %; dioxyde de titane à 1,3 %; gélatine, q.s.p.
100 % rouge D&C n° 28 à 0,0752 %; rouge FD&C n° 40 à 0,0192 %;
Partie noire opaque : bleu FD&C n° 1 à 0,436 %; gélatine, q.s.p. 100 %rouge FD&C n° 40 à 0,589 %

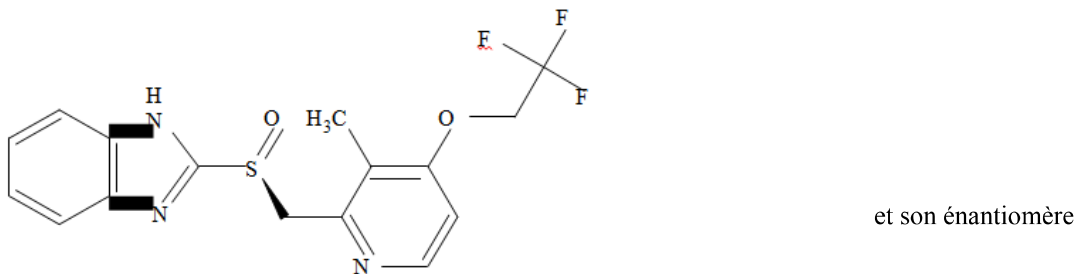
Composition de l'encre d'impression blanche Opacode S-1-7085 (capsules de 15 mg et de 30 mg) :

alcool butylique NF et siméthicone USP, alcool isopropylique USP, dans de l'éthanol USP, dioxyde de titane USP, hydroxyde d'ammonium à 28 % (de qualité réactif), propylèneglycol USP, vernis à la gomme laque à 45 % (estérifié à 20 %).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES



Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Le lansoprazole est une poudre de couleur blanche ou plus ou moins blanche, qui fond en se décomposant à une température comprise entre 178 et 182 °C. Il est très soluble dans le diméthylformamide, soluble dans le méthanol, à peine soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'acétonitrile, très peu soluble dans l'éther et presque insoluble dans l'eau et l'hexane.

La vitesse de dégradation du composé en solution aqueuse augmente à mesure que diminue le pH. Son coefficient de partage dans un mélange octanol-eau à pH de 7 est de 240.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

On a effectué une étude de biodisponibilité comparative sur une dose unique de 30 mg (1 × 30 mg) et à double permutation, auprès de 20 hommes et femmes adultes, en bonne santé, à jeun. La vitesse et l'ampleur d'absorption du lansoprazole ont été mesurées et comparées après la prise d'une seule dose orale (1 × 30 mg) de LANSOPRAZOLE (lansoprazole) ou de PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée. Le **tableau** présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés.

Lansoprazole (une seule dose de 30 mg : 1 capsule de 30 mg) À partir de paramètres mesurés / à jeun Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	LANSOPRAZOLE en capsules à libération prolongée	PREVACID® en capsules à libération prolongée†	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)##
ASC _t (ng•h/mL)	2071,3 2478,8 (72)	2014,5 2518,9 (80)	102,8	91,0 à 116,2
ASC _{inf} (ng•h/mL)	2177,7 2775,1 (91)	2084,8 2881,4 (98)	104,5	92,3 à 118,3
C _{max} (ng/mL)	812,8 864,0 (36)	902,6 987,2 (43)	90,0	76,8 à 105,5
T _{max} * (h)	2,60 (34)	1,81 (37)		
T _{1/2} * (h)	1,38 (73)	1,39 (70)		

Moyennes arithmétiques (CV en %).
 ## D'après la moyenne des moindres carrés.
 † PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée est fabriqué par TAP Pharmaceuticals Inc.; il a été acheté au Canada.

On a effectué une étude de biodisponibilité comparative sur une dose unique de 30 mg (1 × 30 mg) et à double permutation, auprès de 43 hommes et femmes adultes, en bonne santé, qui ont pris un repas hypocalorique à faible teneur lipidique (6 % des calories provenaient de matières grasses). La vitesse et l'ampleur d'absorption du lansoprazole ont été mesurées et comparées après la prise d'une seule dose orale (1 × 30 mg) de LANSOPRAZOLE (lansoprazole) ou de PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée. Le **tableau** présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés.

Lansoprazole (une seule dose de 30 mg : 1 capsule de 30 mg) À partir de paramètres mesurés / sujets non à jeun Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	LANSOPRAZOLE en capsules à libération prolongée	PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée†	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)##
ASC _t (ng•h/mL)	1734,2 1987,3 (52)	1587,7 1949,2 (57)	109,2	95,4 à 125,0
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1768,5 2026,6 (52)	1625,2 1980,2 (56)	108,8	95,7 à 123,7
C _{max} (ng/mL)	721,0 775,0 (36)	619,4 727,5 (44)	116,4	98,5 à 137,5
T _{max} [#] (h)	4,54 (20)	2,90 (22)		
T _{1/2} [#] (h)	1,21 (37)	1,19 (34)		
# Moyennes arithmétiques (CV en %). ## D'après la moyenne des moindres carrés. † PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée est fabriqué par TAP Pharmaceuticals Inc.; il a été acheté au On n'a relevé aucun signe clinique chez les rats.				

On a effectué une étude de biodisponibilité comparative sur une dose unique de 30 mg (1 × 30 mg) et à double permutation, auprès de 45 hommes en bonne santé, qui ont pris un repas riche en calories et en lipides (50 % des calories provenaient de matières grasses). La vitesse et l'ampleur d'absorption du lansoprazole ont été mesurées et comparées après la prise d'une seule dose orale (1 × 30 mg) de LANSOPRAZOLE (lansoprazole) ou de PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée. Le **tableau** présente un sommaire des résultats obtenus à partir de paramètres mesurés.

Lansoprazole (une seule dose de 30 mg : 1 capsule de 30 mg) À partir de paramètres mesurés / sujets non à jeun Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	LANSOPRAZOLE en capsules à libération prolongée	PREVACID [®] (lansoprazole) en capsules à libération prolongée [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	1293,3 1 548,2 (69)	430,1 660,1 (100)	300,7	254,5 à 355,3
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1 222,5 1 777,9 (70)	449,0 693,0 (105)	272,3	230,4 à 321,6
C _{max} (ng/mL)	443,6 503,1 (5)	143,7 201,1 (29)	308,7	255,6 à 372,8
T _{max} [§] (h)	5,59 (27)	3,55 (29)		
T _{1/2} [§] (h)	1,47 (57)	1,53 (56)		
[#] Lorsque la séquence thérapeutique est équilibrée, les résultats s'appuient sur les moyennes géométriques. Lorsque la séquence thérapeutique est déséquilibrée, les résultats s'appuient sur les moyennes des moindres carrés (MMC). [§] Exprimé en moyennes arithmétiques (CV en %) seulement. [†] PREVACID [®] (lansoprazole) en capsules à libération prolongée est fabriqué par TAP Pharmaceuticals Inc.; il a été acheté au Canada. Le produit était administré dans une suspension				

Ulcère duodénal

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (15, 30 et 60 mg de lansoprazole en capsules à libération prolongée une fois par jour) a été menée aux États-Unis chez 284 patients chez qui l'endoscopie objectivait l'ulcère duodénal. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation après deux à trois semaines de traitement était significativement plus élevé dans les trois groupes recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée que dans le groupe placebo (**tableau 14**). Rien ne porte à croire que les deux doses les plus fortes entraînent une réponse plus rapide ou plus efficace que le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg. Selon les résultats de cette étude et ceux de l'étude décrite plus bas, la posologie recommandée du lansoprazole en capsules à libération prolongée dans le traitement de l'ulcère duodénal est de 15 mg par jour.

Tableau 14 Taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal				
Semaine	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j.	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j.	Lansoprazole 60 mg 1 f.p.j.	Placebo (n = 72)
2	42,4 %*	35,6 %*	39,1 %*	11,3 %
4	89,4 %*	91,7 %*	89,9 %*	46,1 %
* $p \leq 0,001$ comparativement au placebo				

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg était significativement plus efficace

que le placebo pour soulager les douleurs abdominales diurnes et nocturnes et réduire la quantité d'antiacides prise par jour.

Une deuxième étude multicentrique à double insu réalisée aux États-Unis a comparé le lansoprazole (lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 et à 30 mg une fois par jour), un placebo et la ranitidine chez 280 patients chez qui l'endoscopie objectivait l'ulcère duodénal. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation après quatre semaines de traitement était significativement plus élevé dans les deux groupes recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée que dans le groupe placebo (**tableau 15**). Rien ne porte à croire que la dose la plus forte de lansoprazole en capsules à libération prolongée entraîne une réponse plus rapide ou plus efficace. À quatre semaines, le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg s'est révélé supérieur à la ranitidine. Aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes après deux semaines de traitement. En outre, la ranitidine et le lansoprazole en capsules à libération prolongée se sont révélés comparables après quatre semaines.

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 80)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 77)	Ranitidine 300 mg au coucher (n = 82)	Placebo (n = 41)
2	35,0 %	44,2 %	30,5 %	34,2 %
4	92,3 %**	80,3 %†	70,5 %†	47,5 %
* $p \leq 0,05$ comparativement au placebo et à la ranitidine. † $p \leq 0,05$ comparativement au placebo.				

Éradication de *Helicobacter pylori* en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodénal

Des études cliniques à double insu et à répartition aléatoire portant sur des patients atteints d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de l'année) ont évalué l'efficacité du lansoprazole en capsules à libération prolongée administré en association avec des capsules d'amoxicilline et des comprimés de clarithromycine dans le cadre d'une trithérapie d'une durée de 14 jours ou du lansoprazole en capsules à libération prolongée administré en association avec l'amoxicilline dans le cadre d'une bithérapie d'une durée de 14 jours visant l'éradication de *H. pylori*. Les résultats de ces études ont permis d'établir l'innocuité et l'efficacité de deux schémas d'éradication différents :

Trithérapie : Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 2 f.p.j. / clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. / amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j.

Bithérapie : Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 3 f.p.j. / amoxicilline à 1 000 mg 3 f.p.j.

Tous les traitements étaient administrés pendant 14 jours. L'éradication de *H. pylori* était définie par l'obtention de deux tests négatifs (culture et histologie) de quatre à six semaines suivant la fin du traitement.

La trithérapie a été jugée plus efficace que toutes les bithérapies possibles (**tableau 16**). On a observé que l'éradication de cette bactérie réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodénal. Une étude clinique à double insu et à répartition aléatoire réalisée aux États-Unis auprès de patients présentant une infection à *H. pylori* et un ulcère duodénal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de l'année) a comparé l'efficacité du lansoprazole en capsules à libération prolongée administré en trithérapie pendant 10 et 14 jours. Cette étude a établi que la trithérapie de 10 jours était équivalente à la trithérapie de 14 jours dans l'éradication de *H. pylori* (**tableau 16**).

N° de l'étude	Durée	Trithérapie Analyse des patients évaluables*	Trithérapie Analyse des sujets retenus au début de l'étude [#]
Étude n° 1 (M93-131)	14 jours	92 [‡] [80,0-97,7] (n = 48)	86 [‡] [73,3-93,5] (n = 55)
Étude n° 2 (M95-392)	14 jours	86 [§] [75,7-93,6] (n = 66)	83 [§] [72,0-90,8] (n = 70)
Étude n° 3 (M95-399) [¶]	14 jours	85 [77,0-91,0] (n = 113)	82 [73,9-88,1] (n = 126)
	10 jours	84 [76,0-89,8] (n = 123)	81 [73,9-87,6] (n = 135)

* D'après les patients évaluables présentant un ulcère duodénal avéré (ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière année) et une infection à *H. pylori* au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois selon le CLOtest® (Delta West Ltd., Bentley, Australie), l'examen histologique et/ou la culture. Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils avaient poursuivi l'étude jusqu'à la fin. De plus, les patients qui abandonnaient l'étude en raison d'un effet secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».

[‡] Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une infection à *H. pylori* avérée au départ selon la définition déjà mentionnée et s'ils présentaient un ulcère duodénal avéré (ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de l'année). Tous les patients qui abandonnaient l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».

[§] $p < 0,05$ comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée/amoxicilline et au lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine en bithérapie.

[¶] $p < 0,05$ comparativement à clarithromycine/amoxicilline en bithérapie.

[#] L'intervalle de confiance à 95 % pour ce qui est de la différence entre les taux d'éradication, 10 jours moins 14 jours est de (-10,5; 8,1) dans l'analyse des patients évaluables et de (-9,7; 9,1) dans l'analyse des sujets retenus au début de l'étude.

Une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire avec groupes parallèles réalisée au Royaume-Uni chez des patients présentant une infection à *H. pylori* et un ulcère duodénal et/ou une gastrite a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de quatre différentes trithérapies administrées pendant 7 jours. La principale mesure d'efficacité était l'éradication de *H. pylori* d'après les résultats négatifs d'un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C, au moins 28 jours (visite 3) après la fin de la prise des médicaments à l'étude. Cette étude a établi que la trithérapie

de 7 jours à l'aide du lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine/amoxicilline était aussi efficace sur le plan clinique que les traitements de 10 ou de 14 jours dans l'éradication de *H. pylori* (tableau 17).

Tableau 17 Résultats du test respiratoire après le traitement par population de patients Taux d'éradication de <i>H. pylori</i> – Trithérapie (lansoprazole en capsules à libération prolongée/clarithromycine/amoxicilline)	
Population Étude n° 4 (GB 94/110)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 2 f.p.j. + clarithromycine à 250 mg 2 f.p.j. + amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j.
Patients évaluable (d'après le protocole)*	
Résultats positifs n (%)	11 (9,6)
Résultats négatifs n (%)	103 (90,4)
IC à 95 % (taux d'éradication)	83,0; 94,8
Sujets retenus au début de l'étude [#]	
Résultats positifs n (%)	12 (10,3)
Résultats négatifs n (%)	104 (89,7)
IC à 95 % (taux d'éradication)	82,3; 94,3
Sujets retenus au début de l'étude (pire cas) [†]	
Résultats positifs n (%)	17 (14,0)
Résultats négatifs n (%)	104 (86,0)
IC à 95 % (taux d'éradication)	78,2; 91,4
Sujets retenus au début de l'étude (meilleur cas) [†]	
Résultats positifs n (%)	12 (9,9)
Résultats négatifs n (%)	109 (90,1)
IC à 95 % (taux d'éradication)	83,0; 94,5
* D'après les patients évaluable présentant un ulcère duodénal avéré et/ou une gastrite et une infection à <i>H. pylori</i> au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois selon le CLOtest [®] , l'examen histologique et/ou la culture. Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils avaient poursuivi l'étude jusqu'à la fin. De plus, les patients qui abandonnaient l'étude en raison d'un effet secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».	
[†] Dans le « pire cas », on considérait qu'une absence de résultats pour le test respiratoire à la visite 3 équivalait à un résultat positif (présence de l'infection à <i>H. pylori</i>), et dans le « meilleur cas », on considérait qu'une absence de résultats pour le test respiratoire à la visite 3 équivalait à un résultat négatif (absence de l'infection à <i>H. pylori</i>).	
[#] Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une infection à <i>H. pylori</i> avérée au départ selon la définition déjà mentionnée et s'ils présentaient un ulcère duodénal avéré.	

La trithérapie associant le lansoprazole en capsules à libération prolongée, la clarithromycine et l'amoxicilline éradique *H. pylori* efficacement. On a observé que l'éradication de cette bactérie réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodénal.

On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction des paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodénal au départ, la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas). Les taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. sont présentés au

tableau 18 et au **tableau 19** pour les études sur les traitements de 14 et de 10 jours, respectivement, en fonction des paramètres concomitants.

Une différence significative sur le plan statistique a été notée pour ce qui est des taux de prévalence de l'ulcère en fonction de l'âge dans le cas de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas), les patients plus jeunes présentant des taux moins élevés de prévalence de l'ulcère que les patients plus âgés. On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux de prévalence de l'ulcère en fonction des autres paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodénal au départ, la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas).

Une différence significative sur le plan statistique a été notée pour ce qui est des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction de la taille de l'ulcère duodénal au départ dans l'analyse des patients évaluable et l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles), les patients dont l'ulcère était plus petit (de 3 à 5 mm) présentant des taux d'éradication de *H. pylori* plus faibles que les patients dont l'ulcère était de plus grande taille. Une différence significative sur le plan statistique a également été notée pour ce qui est des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction de l'âge dans l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas), les patients âgés de plus de 65 ans présentant des taux d'éradication de *H. pylori* plus élevés que les patients âgés de 65 ans ou moins. On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction des autres paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas).

Tableau 18			
Taux d'éradication de <i>H. pylori</i> à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. pendant 14 jours en fonction de paramètres concomitants			
Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluable	Sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles)	Analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas)
État de l'ulcère duodénal au départ			
Évolutif	88 % (88/100)	89 % (91/102)	83 % (91/110)
Antécédents	93 % (13/14)	93 % (14/15)	93 % (14/15)
Taille de l'ulcère duodénal au départ			
3 - 5 mm	85 % (23/27)	86 % (24/28)	83 % (24/29)
> 5 - 10 mm	89 % (55/62)	92 % (57/62)	84 % (57/68)
> 10 mm	91 % (10/11)	83 % (10/12)	77 % (10/13)

Tableau 18			
Taux d'éradication de <i>H. pylori</i> à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. pendant 14 jours en fonction de paramètres concomitants			
Sexe			
Femmes	89 % (31/35)	89 % (32/36)	84 % (32/38)
Hommes	89 % (70/79)	90 % (73/81)	84 % (73/87)
Âge			
< 45	87 % (46/53)	88 % (50/57)	83 % (50/60)
45 - 65	92 % (43/47)	92 % (43/47)	84 % (43/51)
> 65	86 % (12/14)	92 % (12/13)	86 % (12/14)
Race			
Noirs	82 % (22/27)	82 % (23/28)	79 % (23/29)
Blancs	92 % (57/62)	91 % (59/65)	83 % (59/71)
Autre	88 % (22/25)	96 % (23/24)	92 % (23/25)
Tabagisme			
Non-fumeurs*	89 % (56/63)	92 % (58/63)	87 % (58/67)
Fumeurs	88 % (45/51)	87 % (47/54)	81 % (47/58)
Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée en fonction des paramètres après stratification en fonction de l'étude.			
*Inclut les anciens fumeurs.			

Tableau 19
Taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu une trithérapie pendant 10 jours
(lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 2 f.p.j., clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j.) en fonction de paramètres concomitants

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluable	Sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles)	Analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas)
État de l'ulcère duodénal au départ			
Évolutif	86 % (91/106)	88 % (97/110)	83 % (97/117)
Antécédents	71 % (12/17)	72 % (13/18)	72 % (13/18)
Taille de l'ulcère duodénal au départ*			
3 - 5 mm	77 % (34/44)	80 % (36/45)	75 % (36/48)
> 5 - 10 mm	91 % (43/47)	94 % (47/50)	82 % (47/52)
> 10 mm	93 % (14/15)	93 % (14/15)	82 % (14/17)
Sexe			
Femmes	79 % (38/48)	82 % (42/51)	79 % (42/53)
Hommes	87 % (65/75)	88 % (68/77)	83 % (68/82)
Âge			
< 45	85 % (33/39)	85 % (35/41)	80 % (35/44)
45 - 65	82 % (56/68)	86 % (61/71)	81 % (61/75)
> 65	88 % (14/16)	88 % (14/16)	88 % (14/16)
Race			
Noirs	84 % (16/19)	90 % (18/20)	78 % (18/23)
Blancs	82 % (62/76)	83 % (66/80)	80 % (66/82)
Autre	89 % (25/28)	93 % (26/28)	87 % (26/30)
Tabagisme			
Non-fumeurs [†]	83 % (59/71)	87 % (65/75)	81 % (65/80)
Fumeurs	85 % (44/52)	85 % (45/53)	82 % (45/55)

Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée en fonction des paramètres.

* Inclut seulement les patients qui présentaient un ulcère duodénal évolutif au départ.

† Inclut les anciens fumeurs.

Une différence significative sur le plan statistique a été notée pour ce qui est des taux de prévalence de l'ulcère en fonction de l'état de l'ulcère duodénal au départ (évolutif ou antécédents) dans le cas de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au

début de l'étude (pire cas), les patients qui avaient des antécédents d'ulcère duodénal au départ présentant des taux moins élevés de prévalence de l'ulcère que les patients qui avaient un ulcère duodénal évolutif au départ. On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux de prévalence de l'ulcère en fonction des autres paramètres pouvant avoir une influence, notamment la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluables, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas).

Ulcère gastrique

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (15, 30 et 60 mg de lansoprazole en capsules à libération prolongée une fois par jour) a été menée aux États-Unis chez 253** patients chez qui l'endoscopie objectivait un seul ulcère gastrique aigu décrit comme étant une lésion profonde dont le cratère mesurait au moins 3 mm de diamètre. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation aux semaines 4 et 8 était significativement plus élevé dans les groupes de traitement recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 et à 30 mg une fois par jour que dans le groupe placebo (**tableau 20**) :

** Nombre de patients inclus dans au moins une des analyses primaires portant sur l'efficacité.

Tableau 20				
Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique				
Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 65)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 63)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 60 mg 1 f.p.j. (n = 61)	Placebo (n = 64)
4	64,6 %* (42/65)	58,1 %* (36/62)	53,3 % (32/60)	37,5 % (24/64)
6	87,5 %* (56/64)	75,4 % (46/61)	78,3 %* (47/60)	59,0 % (36/61)
8	92,2 %* (59/64)	96,8 %* (60/62)	93,2 %* (55/59)	76,7 % (46/60)
* Taux de cicatrisation significativement supérieur sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) à celui du placebo selon la méthodologie de Cochran-Mantel-Haenszel, en stratifiant selon le centre de recherche.				

À la semaine 8 de cette étude, tous les groupes recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée ont présenté des taux de cicatrisation significativement supérieurs à ceux du groupe placebo. À la semaine 4, les groupes recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg et à 30 mg ont tous deux présenté des taux de cicatrisation significativement supérieurs à ceux des sujets du groupe placebo. À la semaine 4, plus de patients ont présenté une cicatrisation dans le groupe recevant la dose de 60 mg que dans le groupe placebo; à l'analyse des patients évaluables, on a constaté que la différence était presque significative ($p = 0,054$).

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée a également fait l'objet d'une étude multicentrique, comparative (avec la ranitidine), à double insu et à dose fixe (lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 et à 60 mg une fois par jour par comparaison à 300 mg de ranitidine au coucher) menée au Royaume-Uni chez 234[†] patients chez qui l'endoscopie objectivait la présence d'un ou de plusieurs ulcères gastriques dont le diamètre variait entre 3 et 25 mm. Les pourcentages des taux de cicatrisation figurent au tableau 24. Le **tableau 21** résume les taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique.

† Nombre de patients inclus dans au moins une des analyses primaires portant sur l'efficacité.

Semaine	Ranitidine 300 mg au coucher (n = 79)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 77)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 60 mg 1 f.p.j. (n = 78)
4	61,0 % (44/77)	80,6 %* (58/72)	83,3 %* (60/72)
8	93,2 % (68/73)	98,7 % (76/77)	98,7 %* (73/74)

* Taux de cicatrisation significativement supérieur sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) à celui de la ranitidine selon la méthodologie de Cochran-Mantel-Haenszel, en stratifiant selon le centre de recherche.

À la 4^e semaine de traitement, les deux doses de lansoprazole en capsules à libération prolongée ont entraîné des taux de cicatrisation significativement supérieurs à ceux de la ranitidine. À la semaine 8, les taux de cicatrisation étaient plus élevés dans les groupes traités par le lansoprazole, bien que, à l'analyse des patients évaluable, la différence ne soit statistiquement significative que pour le groupe recevant la dose de 60 mg.

Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Au cours de deux études multicentriques, comparatives avec ranitidine et à double insu menées au Canada et aux États-Unis chez des patients présentant un ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS (objectivé par endoscopie) et continuant de prendre un AINS, on a constaté un taux de cicatrisation après huit semaines significativement plus élevé à la suite de l'administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 ou à 30 mg qu'avec la ranitidine. Au total, 711 patients ont participé à l'une ou à l'autre étude, et on a traité 701 d'entre eux. Ils étaient âgés de 18 à 88 ans (âge médian : 59 ans); 67 % étaient des femmes et 33 % étaient des hommes. La répartition selon les races était la suivante : Blancs, 87 %; Noirs, 8 %; et autres, 5 %. Parmi les patients ayant subi une épreuve de dépistage de *H. pylori* durant la période de sélection, 27 % étaient infectés par cette bactérie et 73 % ne l'étaient pas. Le **tableau 22** résume les taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique.

Étude	Médic	n	Semaine 4*	n	Semaine 8*
N° 1	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.	106	31 %	92	57 %
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	106	48 % [‡]	97	73 % [‡]
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	108	58 % [‡]	96	75 % [‡]
N° 2	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.	101	37 %	90	49 %

Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	95	46 %	85	73 % [‡]
Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	100	50 %	91	79 % [‡]

[‡] Définition d'un ulcère : lésion distincte d'une profondeur appréciable et ≥ 5 mm de diamètre.
* Les patients n'ayant pas subi d'endoscopie n'étaient pas inclus dans l'analyse.
[†] $p \leq 0,05$ comparativement à la ranitidine.

Le **tableau 23** résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de ces deux études.

Tableau 23			
Soulagement des symptômes au cours d'un traitement de huit semaines chez les patients évaluable			
Variable	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.	Lansoprazole en capsules à libération prolongée	Lansoprazole en capsules à libération prolongée
Étude n° 1			
<u>Douleurs abdominales diurnes</u>			
Jours avec douleurs (%)	37,6	30,1*	33,6
Intensité moyenne de la douleur / jour	0,58	0,44*	0,47
<u>Douleurs abdominales nocturnes</u>			
Nuits avec douleurs (%)	32,5	28,3	29,0
Intensité moyenne de la douleur / nuit	0,49	0,41	0,42
Étude n° 2			
<u>Douleurs abdominales diurnes</u>			
Jours avec douleurs (%)	46,8	33,4*	39,2
Intensité moyenne de la douleur / jour	0,68	0,45*	0,55
<u>Douleurs abdominales nocturnes</u>			
Nuits avec douleurs (%)	42,4	30,4*	33,5
Intensité moyenne de la douleur / nuit	0,60	0,41*	0,46*

Douleurs abdominales nocturnes Intensité de la douleur : aucune = 0; légère = 1; modérée = 2; et forte = 3.
* Différence statistiquement significative comparativement à la ranitidine ($p \leq 0,05$).

Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS

Au cours d'une vaste étude multicentrique, comparative avec placebo et misoprostol et à double insu (cependant, le misoprostol était donné à l'insu de l'endoscopiste seulement) menée aux États-Unis chez des patients nécessitant l'utilisation chronique d'un AINS et ayant des antécédents d'ulcère gastrique (objectivés par endoscopie), on a constaté que le pourcentage de patients qui sont demeurés exempts d'ulcère gastrique après 4, 8 et 12 semaines était significativement plus élevé à la suite de l'administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 ou à 30 mg qu'avec le placebo. Au total, 537 patients ont participé à l'étude, et on a traité 535 d'entre eux. Ils étaient âgés de 23 à 89 ans (âge médian : 60 ans); 65 % étaient des femmes et 35 % étaient des hommes. La répartition selon les races était la suivante : Blancs, 90 %; Noirs, 6 %; et autres, 4 %. De plus, aucun patient n'était infecté par *H. pylori*. Les patients qui recevaient le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 ou à 30 mg sont demeurés exempts d'ulcère gastrique durant une période significativement plus longue que ceux qui recevaient le placebo. On n'a noté aucun avantage supplémentaire à la suite de l'administration

de la dose à 30 mg. On ne sait pas encore si l'éradication de *H. pylori* chez les patients qui présentent un ulcère secondaire à la prise d'AINS pourrait être bénéfique (Chan *et al.*, 2001).

Le **tableau 24** résume les taux de réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS.

Semaine	Placebo (n = 112)	Misoprostol ^{*,†,‡} à 200 µg 4 f.p.j. (n = 106)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée [‡] à 15 mg 1 f.p.j. (n = 121)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée [‡] à 30 mg 1 f.p.j. (n = 116)
4	66 %	96 %	90 %	92 %
8	60 %	95 %	86 %	88 %
12	51 %	93 %	80 %	82 %

% = Estimation basée sur la table de survie
^{*} $p \leq 0,05$ comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg
[†] $p \leq 0,05$ comparativement au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg
[‡] $p \leq 0,001$ comparativement au placebo

Le **tableau 25** résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de cette étude.

Variable	Placebo (n = 113)	Misoprostol à 200 µg 4 f.p.j. (n = 108)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 126)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 119)
<u>Douleurs abdominales diurnes</u>				
Jours avec douleurs (%)	34,5	41,0	27,5*	30,8*
Intensité moyenne de la douleur / jour	0,51	0,60	0,39*	0,46*
<u>Douleurs abdominales nocturnes</u>				
Nuits avec douleurs (%)	30,4	32,7	22,2*	27,1
Intensité moyenne de la douleur / nuit	0,45	0,49	0,32*	0,41

Douleurs abdominales nocturnes Intensité de la douleur : aucune = 0; légère = 1; modérée = 2; et forte = 3.
^{*} Différence statistiquement significative comparativement au misoprostol ($p \leq 0,05$).

Reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGOs)

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

en capsules à libération prolongée 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 en capsules à libération prolongée 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 en capsules à libération prolongée 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 en capsules à libération prolongée 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 aux **figures 1 et 2** et au **tableau 26** les données sur la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac pendant la période de traitement de huit semaines.

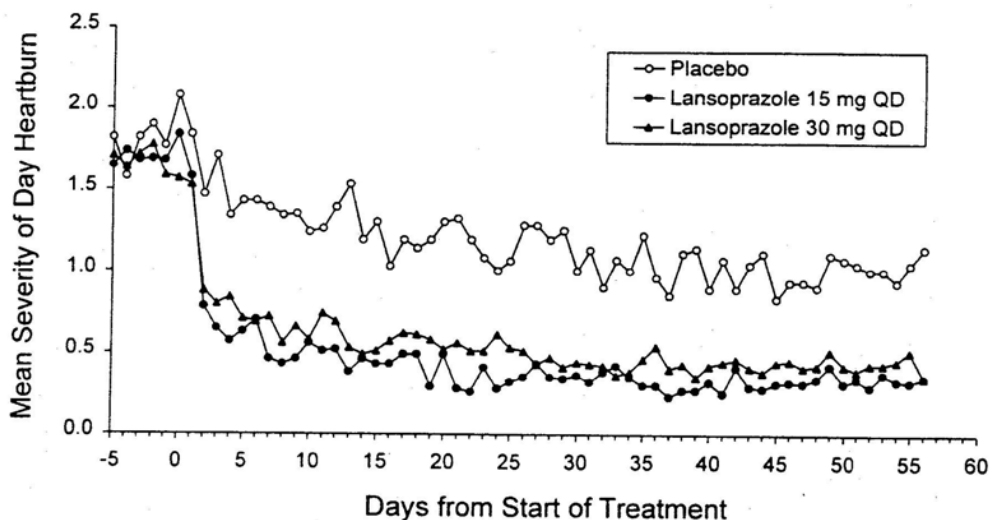


Figure 1 : Intensité moyenne des brûlures d'estomac diurnes selon le jour de l'étude chez les patients évaluables atteints de RGO non érosif (3 = forte, 2 = modérée, 1 = légère, 0 = aucune). Étude M95-300

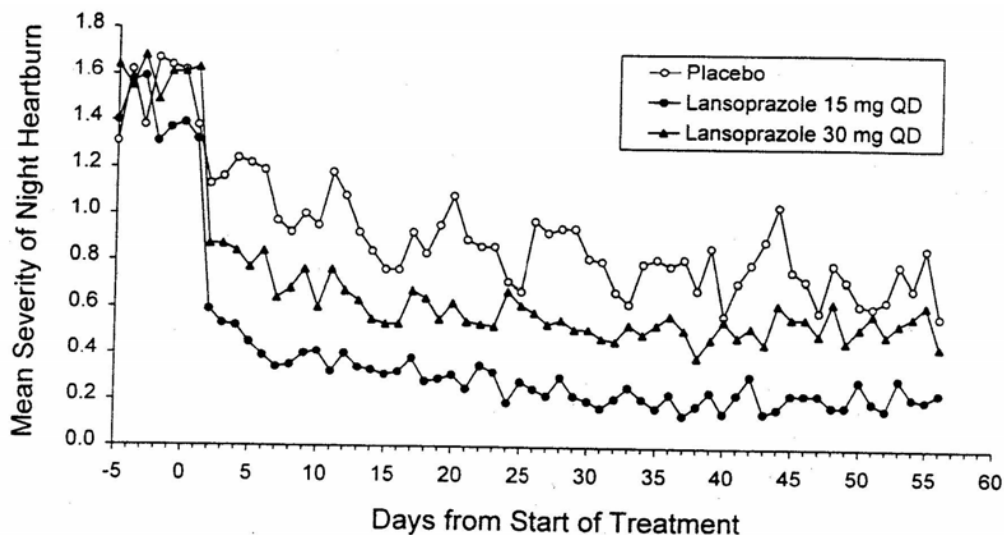


Figure 2 : Intensité moyenne des brûlures d'estomac nocturnes selon le jour de l'étude chez les patients évaluable atteints de RGO non érosif (3 = forte, 2 = modérée, 1 = légère, 0 = aucune). Étude M95-300

Variable	Placebo (n = 43)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg (n = 80)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg (n = 86)
Jours sans brûlures d'estomac (%) (médiane)			
Semaine	0	71*	46*
Semaine	11	81*	76*
Semaine	13	84*	82*
Nuits sans brûlures d'estomac (%) (médiane)			
Semaine	17	86*	57*
Semaine	25	89*	73*
Semaine	36	92*	80*

* $p \leq 0,001$ 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 en capsules à libération prolongée 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 en capsules à libération prolongée 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 27** 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.

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j. (n = 69)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 65)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 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 au lansoprazole en capsules à libération prolongée à 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 présentant une 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 28**.

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j. (n = 115)	Ranitidine à 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 présentant une œsophagite érosive 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 présentant une 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 29**.

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 29		
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 30 mg 1 f.p.j. (n = 100)	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j. (n = 51)
4	74,7 %*	42,6 %
8	83,7 %*	32,0 %

* $p \leq 0,001$ comparativement à la ranitidine

Pédiatrie

Enfants de 1 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 1 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 en capsules à libération prolongée 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 8 à 12 semaines. On a augmenté la dose de lansoprazole en capsules à libération prolongée (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 8 à 12 semaines de traitement par le lansoprazole en capsules à libération prolongée, 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.

Parmi les 27 patients atteints d'œsophagite érosive, 21 ont vu leur muqueuse se cicatriser à 8 semaines, et à 12 semaines, il y avait cicatrisation (confirmée par endoscopie) chez 100 % des patients (**tableau 30**).

Tableau 30 Amélioration des symptômes du RGO (enfants de 1 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 [†] 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 sériques médianes de gastrine 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 mg et de 30 mg de lansoprazole en capsules à libération prolongée étaient sans danger et bien tolérées au sein de cette population d'enfants (de 1 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 8 à 12 semaines. Les augmentations des concentrations sériques de gastrine concordaient avec ce que l'on a observé dans des études réalisées chez 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'antre, d'après la numération des cellules positives après coloration de Grimelius et d'après la classification modifiée de Solcia pendant 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 avec 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 présentant un 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, soit 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 concentration plasmatique maximale (C_{max}) que l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (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 mg 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 en capsules à libération prolongée (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 en capsules à libération prolongée à 15 mg une fois par jour et 74 % de ceux qui ont pris le lansoprazole en capsules à libération prolongée 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 en capsules à libération prolongée.

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 31**).

Tableau 31					
Taux de rémission objectivée par endoscopie (études menées aux États-Unis) Étude					
Étude	Médicament	Nombre de patients	% de rémission objectivée à l'endoscopie De 0 à 3 mois	% de rémission objectivée à l'endoscopie De 0 à 6 mois	% de rémission objectivée à l'endoscopie De 0 à 12 mois
1	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	59	83 %*	81 %*	79 %*
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	56	93 %*	93 %*	90 %*
	Placebo	55	31 %	27 %	24 %

2	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	50	74 %*	72 %*	67 %*
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	49	75 %*	72 %*	55 %*
	Placebo	47	16 %	13 %	13 %
	% = Estimation basée sur la table de survie * $p \leq 0,001$ comparativement au placebo				

Quel que soit le 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 32**).

Tableau 32
Taux de rémission objectivée par endoscopie (étude menée en Europe)

Médicament	Nombre de patients	% de rémission objectivée à l'endoscopie de 0 à 6 mois	% de rémission objectivée à l'endoscopie de 0 à 12 mois
Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	80	81,1 %*	66,1 %*
Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	71	85,6 %*	77,4 %*
Ranitidine à 300 mg 2 f.p.j.	70	38,1 %	29,8 %

% = Estimation basée sur la table de survie

* $p \leq 0,001$ comparativement au placebo

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 en capsules à libération prolongée, mais la différence n'était pas statistiquement significative (**tableau 33**).

Tableau 33
Proportion des patients nécessitant une redilatation (étude menée en Europe)

Période	Proportion des patients nécessitant une redilatation	
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	Ranitidine à 300 mg 2 f.p.j.
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 en capsules à libération prolongée pendant un à trois ans (tableau 34). 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 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 sériques de gastrine. Cependant, ces derniers ont augmenté à des taux dépassant les taux de départ chez certains patients.

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

Tableau 34
Faits saillants des principales études sur le syndrome de Zollinger-Ellison (ZE)

	Étude 1 (N = 21)	Étude 2 (N = 30)	Étude 3 (N = 6)
Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien	20	28	6
<u>Âge (ans)</u>			
Moyenne	49	50	56
Plage	27-68	22-88	35-76
<u>N° de l'étude Sexe (nombre de patients)</u>			
Hommes	10	20	5
Femmes	11	10	1

Tableau 34			
Faits saillants des principales études sur le syndrome de Zollinger-Ellison (ZE)			
	Étude 1 (N = 21)	Étude 2 (N = 30)	Étude 3 (N = 6)
<u>Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h)</u>			
Moyenne	38,7	32,6*	31,8
Plage	9,9-143,9	5,5-96,5	13,4-64,5
<u>Durée du suivi (ans)</u>			
Moyenne	2,6	1,4	1,2
Plage	0,5-3,8	0,2-2,5	0,1-1,6
<u>Nombre de patients suivis :</u>			
≥ 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
<u>Dose de lansoprazole en capsules à libération prolongée/24 h à la dernière visite d'entretien</u>			
Médiane	60	60	15
Plage	30-120	30-180	7,5-150
N° de l'étude % (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)
<u>% des patients chez qui la dose a été ajustée entre la fin de la période d'ajustement et la dernière visite d'entretien</u>			
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	Cas d'hypersécréti	
<u>Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h)</u>			
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. Des comparaisons *in vivo* entre la famotidine (antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine) et le lansoprazole ont permis de

constater que, si la famotidine a une puissance supérieure en ce qui a trait à la prévention de l'apparition des ulcères ou à l'accélération de la cicatrisation, ses effets ne sont pas aussi universels que ceux du lansoprazole. En effet, elle ne parvient pas à supprimer la sécrétion acide provoquée par le stress et l'action du désoxyglucose, non plus 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. Enfin, administrée sur une longue période, la famotidine est significativement moins puissante que le lansoprazole quant à la cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux.

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 (¹⁴C) 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 radiomarqué 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 $4\,750 \pm 4\,990$ 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. Les données relatives à l'excrétion du lansoprazole sont résumées au **tableau 39**. Le résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du lansoprazole figure au tableau 38 (voir **MODE D'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} et/ou de l'ASC étaient de deux à trois fois plus élevées pour l'énantiomère (+) que pour 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 1 et 3 heures chez la souris et entre 8 et 11 heures chez le rat et le chien.

Tableau 39			
Résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal			
Paramètre	Souris	Rat	Chien
<i>Prise orale (mg/kg)</i>	<i>(1,5 – 50)</i>	<i>(2 – 150)</i>	<i>(0,5 – 50)</i>
Plasma			
<u>Lansoprazole</u>			
C_{max} (ng/mL)	30 à 1 840	10 à 2 872	350 à 3 470
T_{max} (h)	0,17 à 0,34	0,25 à 2	0,25 à 2
$T_{1/2}$ (h)	0,2 à 1,1	0,3 à 1,2	0,6 à 1,7

ASC (ng•h/mL)	10 à 1 230	30 à 9 639	450 à 8 800
Métabolites			
C _{max} (ngEq/mL)	210 à 15 600	140 à 4 290	450 à 7 490
T _{max} (h)	0,17 à 0,34	0,5 à 1	1 – 2
T _{1/2} (h)	1,4 à 3,1	8 à 11,9	7,9 à 11,1
ASC (ngEq•h/mL)	260 à 17 370	1 130 à 38 100	4 410 à 62 700
Excrétion			
Urine (% de la dose)		17,9	12 à 24,6
Fèces (% de la dose)		81,0	67,5 à 83,7
Bile (% de la dose)		59,6	42,6
Métabolisme			
<u>Urine (% de la dose)</u>			
Lansoprazole		0,1	0 à 0,1
M-II à M-V		1,4 à 1,9	0,2 à 1,5
M-VI à M-IX		0,2 à 1,3	0,2 à 1,3
M-X		3,6	1,3
<u>Fèces (% de la dose)</u>			
Lansoprazole		0,8	0 à 1,2
M-I, M-III		0,7 à 1,0	0,7 à 1,5
M-II		8,7	0 à 14,8
M-IV		18,5	14,9 à 33,4
M-V à M-X		0,6 à 1,7	0,7 à 3,5
<u>Bile (% de la dose)</u>			
Lansoprazole		0,2	
M-I à M-III		0,1 à 1,5	
M-IV		10,7	6,0
M-V, M-VII, M-VIII		0,6 à 1,0	
M-VI		1,8	8,0
M-IX		4,1	3,7
Les métabolites M-I à M-X sont illustrés à 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 μ g 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 synthèse 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**.

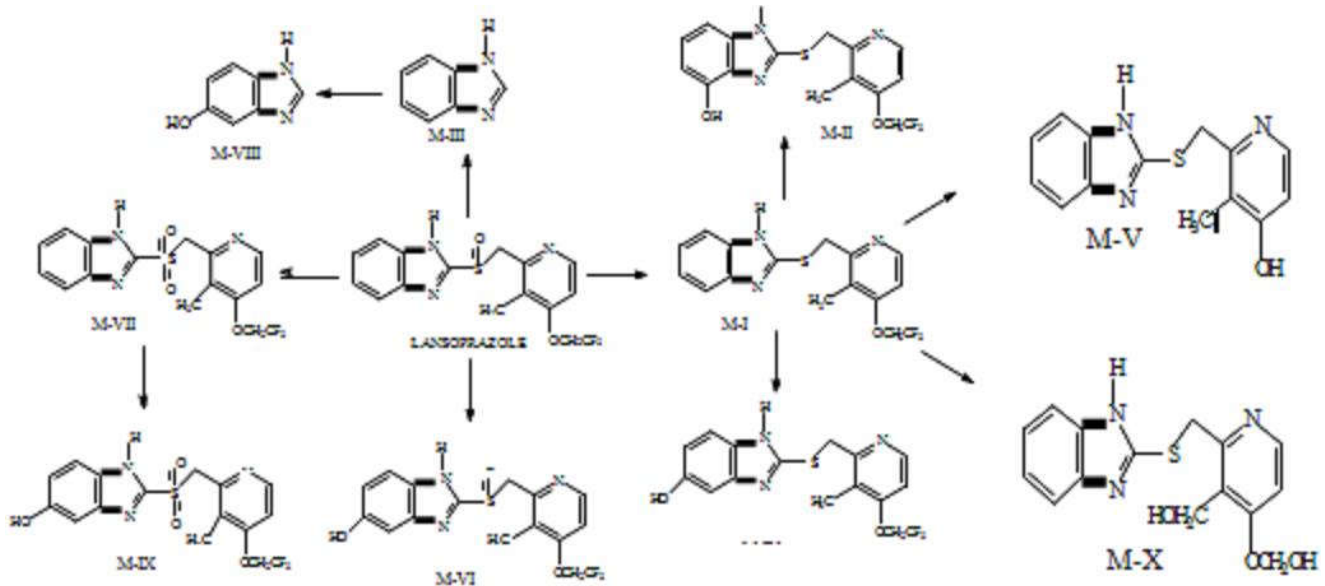


Figure 3 : Voies métaboliques hypothétiques du lansoprazole chez le rat et le chien

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 40**.

Tableau 40					
Données relatives à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal et l'humain					
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	env. 0,43	orale	32,2	64,3	

* Y compris l'urine recueillie au fond de la cage;
 Définitions : 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. 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. 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 41**).

Tableau 41				
Effets antisécrétoires moyens consécutifs à l'administration de doses multiples de lansoprazole (une dose par				
Paramètre	Valeurs de départ	Lansoprazole à 15 mg	Lansoprazole à 30 mg	Oméprazole à 20 mg
pH moyen sur 24 h	2,05	4,03 ⁺	4,91*	4,16 ⁺
pH nocturne moyen	1,91	3,01 ⁺	3,80*	3,04 ⁺
Période de pH supérieur à 3 (en %)	18	59 ⁺	72*	61 ⁺
Période de pH supérieur à 4 (en %)	12	49 ⁺	66*	51 ⁺
Remarque : 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 42**).

Tableau 42				
Effets antisécrétoires moyens après 5 jours d'administration 2 f.p.j. et 3 f.p.j. de lansoprazole en capsules à libération prolongée				
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 n'a 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 de type entérochromaffine (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 1 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 d'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 sérique de gastrine

Chez des sujets ayant reçu de 15 à 60 mg de lansoprazole, le taux sérique de gastrine 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 sériques médians de gastrine 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 indésirable 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 DL₅₀ 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. Des résidus du médicament ont été décelés au point d'injection chez les deux espèces. 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 DL₅₀ 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). 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 était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 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 était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH 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'hémoglobémie et de la numération érythrocytaire s'est produite dans tous les groupes traités. La numération granulocytaire a légèrement diminué chez les femelles traitées. Le poids de la prostate a diminué aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour. Le poids de l'estomac a augmenté à toutes les doses. Le poids du foie a augmenté aux doses de 300 mg/kg/jour ou plus chez les femelles. Le poids du foie a augmenté aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. 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 épaissement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Le poids du foie a augmenté aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. 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'hémoglobémie 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, le poids de l'estomac a augmenté. Le poids du foie a augmenté aux doses de 15 mg/kg/jour ou plus 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. Sur le plan histologique, on a observé une 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 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. L'examen histologique a permis d'observer une vacuolisation des cellules pariétales et une éosinophilie dans la partie apicale des cellules principales de l'estomac; l'examen du tissu gastrique au microscope électronique a permis de constater 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 thyrostimuline (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 sérique de gastrine mesuré 20 heures après l'administration de la dernière dose à la fin de l'étude. À l'autopsie, on a observé un épaississement 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 gastriques 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 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 4, 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 4, 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 4 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 6 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'hémoglobinémie 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'hémoglobinémie, 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'hémoglobiniémie 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'hémoglobiniémie, 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 n'a été relevé chez les autres chiens qui pourrait expliquer les deux morts. 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 rats 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 2 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.

Dans une autre étude menée auprès de jeunes rats (pendant 8 semaines), des changements dans les tissus reproducteurs des rats mâles (testicules et épидидyme) et des changements cardiaques (épaississement des valvules cardiaques) se sont produits à la dose de 250 mg/kg/jour et de 500 mg/kg/jour (environ 6 fois et 11 fois l'exposition humaine prévue, respectivement) selon l'ASC (75 fois et 150 fois l'exposition humaine prévue selon la surface corporelle). Des changements dans les tissus reproducteurs des rats mâles et un épaississement des valvules cardiaques n'ont pas été observés à la prochaine dose inférieure (100 mg/kg/jour et 250 mg/kg/jour, respectivement) ou aux doses ci-dessous. On a noté une réversibilité (ou une tendance vers la réversibilité) des résultats après une période de rétablissement sans médicament de 4 semaines.

La pertinence de ces résultats pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'est pas connue. Les résultats de cette étude ne s'appliquent pas aux patients de 12 ans ou plus. Dans une étude de 13 semaines sur la toxicité d'un traitement intraveineux par le lansoprazole, aucun effet sur les tissus reproducteurs des rats mâles ou sur les valvules cardiaques n'a été observé chez des rats adolescents (dont l'âge correspondait à environ 12 ans chez l'être humain) à des expositions

systémiques qui étaient semblables à celles obtenues dans l'étude de 8 semaines sur la toxicité d'un traitement oral chez des rats juvéniles (nouveau-nés).

Mutagénicité et carcinogénicité

Mutagénicité

Le lansoprazole a obtenu des résultats positifs au test de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) et à la recherche d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains, mais les résultats de trois épreuves de génotoxicité *in vivo* ont été négatifs. Le lansoprazole ne s'est pas révélé génotoxique dans le cadre d'un test de synthèse non programmée de l'ADN réalisé *ex vivo* sur des hépatocytes de rat, d'un test du micronoyau *in vivo* mené chez des souris ni d'un test d'aberration chromosomique dans des cellules de moelle osseuse du rat. Aussi, les résultats d'un test de mutagenèse portant sur des cellules de mammifère étaient négatifs. 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 1 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 d'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 2 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 sériques de gastrine 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 sériques de gastrine (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 7,0 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. 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 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 liés à l'utilisation du lansoprazole.

Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène.

Une étude sur la toxicité développementale prénatale et postnatale a été effectuée pour évaluer le développement osseux. Dans cette étude, le lansoprazole (à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour) a été administré à des rats femelles par voie orale à partir du 6^e jour de gestation jusqu'au 20^e jour de gestation après la naissance. Une réduction du gain de poids corporel et une baisse de la consommation d'aliments ont été signalées pendant les périodes de gestation et/ou de lactation à la plus forte dose. À l'autopsie (21^e jour postnatal), on a signalé les résultats suivants : faible poids absolu du fémur, diminutions de la longueur du fémur, réductions de la taille mesurée du sommet de la tête à la croupe, et épaisseur réduite du cartilage de conjugaison du fémur; toutefois, il n'y a eu aucun résultat histopathologique indiquant un développement osseux anormal. Ces changements ont été considérés comme secondaires à une suppression globale de la croissance et n'avaient aucun effet direct sur le développement osseux.

RÉFÉRENCES

1. Archambault AP, Pare P, Bailey RJ, *et al.* Omeprazole (20 mg daily) versus cimetidine (1200 mg daily) in duodenal ulcer healing and pain relief. *Gastroenterology* 1988;94:1130-4.
2. Azuumi Y, Saigenji K. The Mechanism of Action of Proton Pump Inhibitors. *PharmaMedica* 1991;9(6):17-23.
3. Barbara L, Saggiaro A, Olsson J, Cisternino M, Franceschi M. Omeprazole 20 mg od and ranitidine 150 mg bd in the healing of benign gastric ulcers - an Italian multi centre study. (résumé). *Gut* 1987;28:A1341.
4. Bardhan KD, Bianchi Porro G, Bose K *et al.* A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(4):408-13.
5. Bate CM, Keeling PWN, O'Morain C, *et al.* Comparison of omeprazole and cimetidine in reflux oesophagitis: symptomatic, endoscopic, and histological evaluations. Comparison of omeprazole and cimetidine in reflux oesophagitis: symptomatic, endoscopic, and histological evaluations. *Gut* 1990;31:968-72.
6. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GVH, *et al.* Randomized, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut* 1989;30:1323-8.
7. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S *et al.* Efficacy and tolerability of a short-term, low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1994;6:773-7.
8. Béïque L, Giguère P., la Porte C. *et al.* Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents: a systematic review. A prospective Study. *HIV Medicine* 2007;8:335-45.
9. Berg CL, Wolf MM. Zollinger-Ellison syndrome. *Med Clin N Am* 1991;75:903-21. 1991;75:903-921.
10. Bigard MA, Isal JP, Galmiche JP, Ebrard F, Bade JP. Efficacité comparée de l'oméprazole et de la cimétidine dans le traitement de l'ulcère duodénal en poussée évolutive : essai thérapeutique, contrôlé, multicentrique français. essai thérapeutique, contrôle multicentrique français. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:753-7.
11. Boyd EJS, Johnston DA, Penston JG, Wormsley. Does maintenance therapy keep duodenal ulcer healed? *Lancet* 1988:1324-7.
12. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990;99:345-51.
13. Burlinson B, Morriss SH, Gatehouse DG, Tweats DJ. Genotoxicity studies of gastric acid inhibiting drugs. *Lancet* 1990;335:419.
14. Carlsson E. A review of the effects of long-term acid inhibition in animals. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl. 166):19-23.

15. Chan FKL, Hawkey CJ, Lanas AI. *Helicobacter pylori* and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Three-way Debate. *Am J Med* 2001;110(1A): 55S-57S.
16. Chun AHC, Eason CJ, Shi HH, Cavanaugh JH. Lansoprazole: An alternative method of administration of a capsule dosage formulation. *Clin Ther* 1995;17(3):441-7.
17. 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):833-42.
18. Classen M, Dammann HG, Domschke W, *et al.* Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcers more rapidly than ranitidine. (résumé). *Gastroenterology* 88(5) Part 2:1350.
19. Colin-Jones DG. Safety of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7 (suppl. 1):56-60.
20. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB. Gastric acid hypersecretion in refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1990;98:654-61.
21. Cutler AF, Schubert TT. Patient Factors Affecting *Helicobacter pylori* Eradication with Triple Therapy. *Am J Gastroenterol* 1993;88(4):505-9.
22. Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer: a double-blind comparative trial. *Br Med J* 1989;298:645-7.
23. Dehn TCB, Shepherd HA, Colin-Jones D, Kettlewell MGW, Carroll NJH. Double-blind comparison of omeprazole (40 mg od) versus cimetidine (400 mg once daily) in the treatment of symptomatic erosive reflux oesophagitis assessed endoscopically, histologically and by 24-h pH monitoring. *Gut* 1990;31:509-13.
24. Deveney CW, Deveney KE. Zollinger-Ellison syndrome. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): current diagnosis and treatment. *Surgical Clinicals of North America* 1987;67(2):411-22.
25. Flamm RK, Beyer J, Tanaka SK, Clement, J. Kill kinetics of antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:719-25.
26. Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M *et al.* Combination therapies with proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(suppl. 2): S132-5.
27. Furuta T, Futami H, Arai H, Hanai H, Kaneko E. Effects of lansoprazole with or without amoxicillin on ulcer healing: relation to eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(suppl. 2):S107-S111.
28. Garner A, Ansari T. Lansoprazole: Garner A, Ansari T. Lansoprazole: a new proton pump inhibitor for the treatment of peptic ulceration and reflux esophagitis. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5(1):17-27.

29. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standards for *Helicobacter pylori* treatment. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1995;7:1-3.
30. Graham DY, Lew GM, Klein PD *et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Annals Intern Med* 1992;116:705-8.
31. Hakanson R, Sundler F. Proposed mechanism of induction of gastric carcinoids: the gastrin hypothesis. Effets sur le taux sérique de gastrine *Eur J Clin Invest* 1990;20(suppl. 1):65-71.
32. 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, p. 975-998.
33. Harford WV. Profound reduction of gastric acidity: progress in the treatment of peptic esophagitis. Profound reduction of gastric acidity: progress in the treatment of peptic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86(6):673-5.
34. Harris A, Gummett P, Logan R, Ashworth H, Baron J, Misiewicz J. Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:201-4.
35. Hartzen SH, Andersen LP, Bremmelgaard A, *et al.* Antimicrobial Susceptibility Testing of 230 *Helicobacter pylori* strains: Importance of medium, inoculum, and incubation time. *Antimicrob Agents Chemother* Déc. 1997 : 2634-9.
36. Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E, *et al.* Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double-blind comparative trial. Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double-blind comparative trial. *Br Med J* 1988;296:89-92.
37. Hetzel DJ. Controlled clinical trials of omeprazole in the long-term management of reflux disease. *Digestion* 1992;51(suppl. 1):35-42.
38. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD *et al.* Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterol* 1988;95:903-12.
39. Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:25-33.
40. Hui WM, Lam SK, Lau WY, *et al.* Omeprazole (OME) vs ranitidine (RAN) for duodenal ulcer (DU): one-week, low-dose regimens and factors affecting healing. Omeprazole (OME) vs ranitidine (RAN) for duodenal ulcer (DU): one-week, low-dose regimens and factors affecting healing. (résumé). *Gastroenterology* 1987;92(5) Part 2:1443.
41. Hui WM, Lam SK, Lok ASF, *et al.* Maintenance therapy for duodenal ulcer: A randomized controlled comparison of seven forms of treatment. *Am J Med* 1992;92:265-75.
42. Inatomi N, Satoh H, Nagaya H, *et al.* Antiulcer activity of AG-1749, a Proton Inhibitor (AG-1749) in rats. *Jpn J Pharmacol* 1987;43(suppl.):233 (résumé), plus rapport final.
43. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, Iwasaki T, *et al.* Lansoprazole, a Novel Benzimidazole Proton Pump Inhibitor, and its Related Compounds have Selective Activity Against *Helicobacter pylori*.

Antimicrob Agents and Chemother 1991;35(3):490-6.

44. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Maintenance therapy for duodenal ulcer: Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antiseecretory drugs. *Gut* 1987;28(9):1120-7.
45. Katelaris PH, Patchett SE, Zhang ZW, Domizio P, Parthing MJG. A randomized prospective comparison of clarithromycin versus amoxicillin in combination with omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:205-8.
46. Kaul B, Peterson H, Erichsen H, *et al*. Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Gastroesophageal reflux disease: acute and maintenance treatments with cimetidine. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:139-45.
47. 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):188-93.
48. Kawayama H, Matsuo Y, Eastwood GL. Effects of Sucralfate, Lansoprazole, and Cimetidine on the Delayed Healing by Hydrocortisone Sodium Phosphate of Chronic Gastric Ulcers in the Rat. *Am J Med* 1991;91(suppl. 2A):15S-19S.
49. 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.
50. 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.
51. Kohli Y, Kato T, Azuma T, Ito S, Hirai M. Lansoprazole treatment of *Helicobacter pylori* positive peptic ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(suppl. 1):S48-S51.
52. 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;36:552-7.
53. Lamouliatte H. Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: role of lansoprazole in clinical studies. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(suppl. 1): S28-S31.
54. Labenz J, O'Morain C. Eradication. *Current Opinion in Gastroenterol* 1995;11(suppl. 1):47-51.
55. Lansoprazole (prop. INN). *Drugs of the Future* 1989;14(7): 625-7.
56. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, *et al*. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer: a double-blind comparative trial. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer: a double-blind comparative trial. *N Eng J Med* 1985;312:958-61.
57. 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;51:125-32.
58. Lieberman D. Treatment approaches to reflux oesophagitis. *Drugs* 1990;39:674-80.

59. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-23.
60. 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. Prevention of relapse of reflux esophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Am J Gastroenterol* 1991;26:248-56.
61. Marks IN, Danilewitz MD, Garisch JAM. A comparison of omeprazole and ranitidine for duodenal ulcer in South African patients: a multiracial study. A prospective Study. *Dig Dis Sci* 1991;36(10):1395-400.
62. 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;97:627-36.
63. McArthur KE, Jensen RT, Gardner JD. Treatment of acid-peptic diseases by inhibition of gastric (H^+ , K^+)-ATPase. *Ann Rev Med* 1986;37:97-105.
64. Megraud F, Boyanova L, Lamouliatte H. Activity of Lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1991;337:1486.
65. Metz DC, Pisegna JR, Ringham GL *et al.* Prospective study of efficacy and safety of lansoprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:245-56.
66. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, Gardner JD, Jensen RT, Maton PN. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:341-6.
67. Miyajima H. Effects of omeprazole and AG-1749 on intestinal metaplasia induced by x-irradiation in rats. Rapport n° A-29-1729, 1992.
68. 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.
69. 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):1289-95.
70. Nagata K, Satoh H, Iwahi T, Shimoyama T, Tamura T. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of *Helicobacter pylori*: unique action selective for *H. pylori* cells. Taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies *Antimicrob Agents Chemother* 1993(4):37:769-74.
71. 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):389-92.

72. Parente F, Maconi G, Bargiggia S, Colombo E, Porro G. Comparison of two lansoprazole antibiotic combinations (amoxicillin or classical triple therapy) for treatment of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(2):211-3.
73. 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;23:1141-6.
74. 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. 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.
75. 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):118-29.
76. Schütze K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7-day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxicillin and clarithomycin. *Z Gastroenterol* 1995;33(11):651-3.
77. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994;48:404-30.
78. Spinzi GC, Bierti L, Bortoli A *et al.* Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:433-8.
79. Takimoto T, Kimura K, Taniguchi Y, *et al.* Dual Therapy with lansoprazole and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(suppl. 1):S63-S65.
80. . Takimoto T, Kenichi I, Taniguchi Y *et al.* Efficacy of Lansoprazole in Eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(suppl. 2):S121-S124.
81. Tomilo DL *et al.*, Inhibition of Atazanavir Oral Absorption by Lansoprazole Gastric Acid Suppression in Health Volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26(3):341-6.
82. Tytgat G. Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(4):359-68.
83. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Helicobacter pylori Infection* 1993;22:127-39.
84. 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):1179-86.
85. Valenzuela JE, Berlin RG, Snape WJ, *et al.* U.S. experience with omeprazole in duodenal ulcer: multicenter double-blind comparative study with ranitidine. U.S. experience with omeprazole in duodenal ulcer: multicenter double-blind comparative study with ranitidine. *Dig Dis Sci* 1991;36(6):761-8.

86. 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;33:523-9.
87. Walan A, Bader J-P, Classen M, *et al.* Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320(2):69-75.
88. Waterfall WE, Craven MA, Allen CJ. Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Gastroesophageal reflux: clinical presentations, diagnosis and management. *Can Med Assoc J* 1986;135;1101-9.
89. Yamamoto I, Fukuda Y, Okui M, Tamura K, Shimoyama T. Proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 (suppl. 1):S38-S42.
90. Zeitoun P. Comparison of omeprazole with ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl. 166):83-7.
91. Zeitoun P, Desjars de Keranroué N, Isal JP. Omeprazole versus ranitidine in erosive oesophagitis. *Lancet* 1987;2:621-2 (correspondance).
92. Monographie de produit, PREVACID® (lansoprazole) en capsules à libération prolongée. Takeda Pharmaceuticals America Inc., numéro de contrôle 230613, date de révision : 17 octobre 2019.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

**P^rLANSOPRAZOLE
Lansoprazole en capsules à libération prolongée
USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LANSOPRAZOLE** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LANSOPRAZOLE**.

Mises en garde et précautions importantes

Si vous prenez **LANSOPRAZOLE** en association avec de la clarithromycine et si vous êtes enceinte ou allaitez, ne prenez pas la clarithromycine, sauf sur avis contraire de votre médecin. Cela pourrait nuire au fœtus ou au nourrisson.

Pourquoi LANSOPRAZOLE est-il utilisé?

LANSOPRAZOLE est utilisé pour traiter des affections nécessitant une réduction de la production dont les suivantes :

- **Ulcère duodéal**
L'ulcère duodéal est une lésion de la muqueuse du duodénum, qui est la partie initiale de l'intestin grêle.
- **Ulcère gastrique**
L'ulcère gastrique est une lésion de la muqueuse de l'estomac.
- **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.
- **Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**
- **Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS**
- **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.

- **Traitement de l'infection bactérienne à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association avec d'autres médicaments (p. ex., la clarithromycine et l'amoxicilline, qui sont des antibiotiques) afin de traiter un ulcère.**

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

Comment LANSOPRAZOLE agit-il?

LANSOPRAZOLE est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Il aide à réduire la production d'acide dans l'estomac.

Quels sont les ingrédients de LANSOPRAZOLE?

Ingrédients médicinaux : Lansoprazole

Ingrédients non médicinaux : citrate d'éthyle, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, méthylcellulose 15 CPS, polyéthylèneglycol 8000, poloxamère 407 (micro), et talc (500 mesh).

Composition des capsules de 15 mg :

Partie rose opaque : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40.

Partie verte opaque : dioxyde de titane, gélatine, vert FD&C n° 3.

Composition des capsules de 30 mg :

Partie rose opaque : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, rouge D&C n° 28 et rouge FD&C n° 40.

Partie noire opaque : bleu FD&C n° 1, gélatine, rouge FD&C n° 40.

LANSOPRAZOLE est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Lansoprazole à 15 mg et à 30 mg en capsules à libération prolongée

Ne prenez pas LANSOPRAZOLE si :

- vous êtes allergique au :
 - lansoprazole ou
- à tout autre ingrédient non médicinal qui compose **LANSOPRAZOLE** (voir la section «**Quels sont les ingrédients de LANSOPRAZOLE?** »).
- vous prenez la rilpivirine

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LANSOPRAZOLE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez actuellement des **problèmes de santé** ou en avez eu dans le passé;
- vous avez actuellement une **diarrhée grave** ou si vous en présentez une à l'avenir, Elle peut être un signe d'une maladie plus grave;
- vous présentez une **maladie des reins**;
- vous présentez un **cancer de l'estomac**;

- vous avez une **maladie du foie**;
- vous avez des palpitations (rythme cardiaque rapide), des étourdissements, des convulsions, des secousses musculaires, des spasmes, des crampes et des convulsions. Ces symptômes pourraient être des signes de faible taux de magnésium dans le sang);
- vous prenez de l'**astémizole, de la terfénadine, du cisapride (pas encore commercialisé au Canada) ou du pimozide**;
- vous prenez d'autres médicaments (voir **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LANSOPRAZOLE**);
- vous êtes **enceinte, vous essayez de devenir enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez d'allaiter**.
- vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

Autres mises en garde à connaître

LANSOPRAZOLE peut aider à soulager vos symptômes liés à l'acidité gastrique. Cependant, vous pourriez continuer d'éprouver des troubles d'estomac importants. Parlez à votre médecin si vos problèmes persistent.

Prenez LANSOPRAZOLE exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Vous utiliserez ce médicament à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte appropriées à votre maladie. Parlez à votre médecin si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement.

Selon votre cas, votre médecin pourrait vous dire d'utiliser LANSOPRAZOLE pendant une période plus longue. Utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons comme LANSOPRAZOLE pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez avec votre médecin de ce risque.

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons peut également interférer avec l'absorption normale de la vitamine B12 provenant de l'alimentation. Cela peut entraîner une carence en vitamine B12 dans votre organisme Parlez-en à votre médecin.

L'utilisation de LANSOPRAZOLE pendant une période prolongée peut entraîner l'apparition d'un polype dans l'estomac, surtout au-delà d'un an.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LANSOPRAZOLE :

- esters de l'ampicilline
- atazanavir
- nelfinavir
- saquinavir/ritonavir
- clopidogrel
- digoxine
- sels de fer
- kétoconazole
- méthotrexate
- sucralfate
- tacrolimus

- théophylline
- warfarine

Comment prendre LANSOPRAZOLE :

- Prenez LANSOPRAZOLE une fois par jour :
 - avant le déjeuner.
- Si votre médecin vous dit de prendre LANSOPRAZOLE deux fois par jour, prenez :
 - une capsule avant le petit déjeuner;
 - une capsule avec un autre repas.
- Il ne faut ni croquer ni écraser les capsules.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau.
- Si vous ne pouvez pas avalez les capsules :
 - ouvrez la capsule;
 - saupoudrez les comprimés sur une cuillerée à soup de compote de pommes et avalez le tout immédiatement;
 - il ne faut ni croquer ni écraser les granulés.

Dose habituelle :

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

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée
Ulcère duodéal	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	2 à 4 semaines, selon les instructions du médecin
Trithérapie	30 mg de LANSOPRAZOLE, 500 mg de clarithromycine 1000 mg d'amoxicilline	--	Deux fois par jour avant le petit déjeuner et un autre repas	7, 10 ou 14 jours, selon les instructions du médecin
Ulcère gastrique	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	4 à 8 semaines, selon les instructions du médecin
Cicatrisation d'un ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS	De 15 à 30 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	8 semaines au maximum, selon les instructions du médecin
Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	12 semaines au maximum, selon les instructions du médecin
OEsophagite par reflux gastro-oesophagien ou oesophagite réfractaire, incluant les cas de syndrome (oesophage) de Barrett	30 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	4 à 8 semaines, selon les instructions du médecin
Traitement d'entretien de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien cicatrisée	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	Selon les instructions du médecin
Traitement initial et traitement d'entretien d'états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison	Dose de départ : 60 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée par le le médecin.	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner Si la dose dépasse 120 mg par jour, il faut la fractionner.	Selon les instructions du médecin

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	8 semaines au maximum, selon les instructions du médecin. Isi les symptômes ne disparaissent pas en 4 à 8 semaines, parlez à votre médecin.
Reflux gastro-oesophagien (RGO) chez l'enfant (oesophagite érosive et non érosive)		Enfant de 1 à 11 ans pesant : <ul style="list-style-type: none"> • 30 kg ou moins : 15 mg • Plus de 30 kg : 30 mg De 12 à 17 ans : même dose que chez l'adulte	Une fois par jour avant le petit déjeuner	12 semaines au maximum, selon les instructions du médecin.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de de 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 :

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 LANSOPRAZOLE, appelez votre médecin immédiatement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LANSOPRAZOLE?

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

Peu fréquent (survenu chez 0,2 à 10 % des patients au cours d'études cliniques) Les effets indésirables 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, 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 (p. ex., bronchite, sinusite, écoulement nasal ou maux de gorge).

Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- apparition ou aggravation d'une douleur articulaire
- éruption cutanée sur les joues ou les bras, qui s'aggrave lorsqu'elle est exposée au soleil

Les effets indésirables 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.

Traitement en association avec des antibiotiques

Si vous ressentez des symptômes, comme une diarrhée grave (sanguinolente ou liquide répétée), accompagnée ou non de fièvre, de douleur ou de sensibilité à l'abdomen, il se peut que vous présentiez une inflammation intestinale causée par une infection bactérienne (comme à *Clostridium difficile*). Dans un tel cas, cessez de prendre ce traitement d'association et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT* Douleur abdominale		√	
Diarrhée grave accompagnée de sang ou de mucus			√

* Peu fréquent : survenu chez 0,2 à 1 % des patients au cours d'essais cliniques

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Conservation

Garder LANSOPRAZOLE et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants, à une température se situant entre 15°C à 25 °C et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Pour en savoir davantage au sujet de LANSOPRAZOLE :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); ainsi que le site Web du fabricant : www.sanis.com. Vous pouvez aussi contacter Sanis Health Inc. au :

1-866-236-4076
ou quality@sanis.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Date de révision : 14 mai 2020