

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrTARO-LANSOPRAZOLE**

Capsules de lansoprazole à libération prolongée USP

15 mg et 30 mg

Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

Sun Pharma Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, Ontario  
L6T 1C1

Date révision :  
1 septembre 2023

N° de contrôle : 278144

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
<b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	35
ESSAIS CLINIQUES.....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	54
TOXICOLOGIE.....	64
RÉFÉRENCES.....	77
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....</b>	<b>83</b>

# PrTARO-LANSOPRAZOLE

Capsules de lansoprazole à libération prolongée USP

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Capsules à libération prolongée/à 15 mg et à 30 mg	Amidon de maïs, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique d'acrylate d'éthyl, D&C jaune No.10, dioxyde de titane, FD&C bleu No. 1 (capsules à 30 mg seulement), FD&C rouge No 3, FD&C vert No. 3 (capsules à 15 mg seulement), gélatine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre, sphérules de sucre, sucrose et talc.

### INDICATIONS ET UTILISATION 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

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

- ulcère duodéal;
- ulcère gastrique;
- œsophagite par reflux gastro-œsophagien, incluant le syndrome (œsophage) de Barrett, et cas réfractaires à une cure appropriée aux antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine.
- cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); 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);
- 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);
- reflux gastro-oesophagien symptomatique (RGOs); brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO;

- états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION);
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

### **Trithérapie : TARO-LANSOPRAZOLE/clarithromycine/amoxicilline**

L'emploi de 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 ESSAIS 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 DUODÉNAL 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 essais cliniques portant sur l'administration du lansoprazole en capsules 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 30 mg/ clarithromycine à 500 mg/ amoxicilline à 1000 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 30 mg/ clarithromycine à 500 mg/ amoxicilline à 1000 mg (tous 2 f.p.j.)	10/ M95-399	84 (103/123)	86 (110/128)	81 (110/135)
Lansoprazole en capsules à 30 mg/ clarithromycine à 250 mg/ amoxicilline à 1000 mg (tous 2 f.p.j.)	7/ GB 94/110	90 (103/114)	90 (104/116)	86 (104/121)

Définitions : ITT = analyse 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 indésirable 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 souffraient d'un ulcère duodénal 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 souffraient d'un ulcère duodénal (évolutif) avéré et d'une infection à *H. pylori* au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois (CLOtest, histologie et [ou] culture).

## **Pédiatrie (enfants de 6 à 17 ans)**

### Reflux gastro-œsophagien (RGO) (œsophagite érosive et non érosive)

TARO-LANSOPRAZOLE est indiqué dans le traitement du RGO érosif et non érosif chez les enfants de 6 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).
- 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).
- 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**

**Dans les cas où le lansoprazole est pris en concomitance avec la clarithromycine, il est à noter qu'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 la 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-foetal 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la Monographie de la clarithromycine.**

### Généralités

#### **Cancer de l'estomac**

L'obtention d'une réponse symptomatique à la suite de l'administration de lansoprazole 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 peut donc entraîner une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales notamment d'infections à salmonelle, à 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.

### **Emploi concomitant avec le méthotrexate**

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

### **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 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

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

### **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 TARO-LANSOPRAZOLE 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 TARO-LANSOPRAZOLE ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie d'Atazanavir).

#### *Saquinavir*

Il faut faire preuve de prudence lorsque TARO-LANSOPRAZOLE 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 du Saquinavir).

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Hypomagnésémie**

De rares cas d'hypomagnésémie symptomatique et asymptomatique ont été signalés chez des patients traités par un IPP depuis au moins trois mois, et dans la plupart des cas depuis un an. Les effets indésirables graves de l'hypomagnésémie comprennent la tétanie, les arythmies et les convulsions. L'hypomagnésémie peut provoquer une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie (et une hypocalcémie et/ou hypokaliémie) comprenait la prise de suppléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

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

L'utilisation chronique d'IPP peut causer de l'hypomagnésémie.



### **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 TARO-LANSOPRAZOLE doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Gastro-intestinal**

En présence d'un ulcère gastrique présumé, on doit écarter la possibilité d'un cancer avant d'entreprendre un traitement par le lansoprazole en capsules à libération prolongée, car l'emploi de ces produits peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic de cancer.

L'utilisation prolongée de TARO-LANSOPRAZOLE, en particulier si elle dépasse un an, est associée à un risque accru de polypes des glandes fundiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Les patients doivent prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

### **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).

## **Ophtalmologique**

### **Atrophie rétinienne**

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

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

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

## **Rénal**

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

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.

## **Sensibilité/résistance**

### **Antibiorésistance et éradication de *H. pylori***

Trois patients sur 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 4000 femmes ont fait l'objet d'un traitement au lansoprazole. Les taux de cicatrisation des ulcères, de même que l'incidence des effets indésirables, sont comparables chez les deux sexes.

## **Populations particulières**

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

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

L'emploi du lansoprazole chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'une étude bien conçue ou comportant une comparaison appropriée. Par conséquent, on doit employer ces médicaments avec prudence chez la femme enceinte et seulement si les bienfaits éventuels l'emportent sur le risque potentiel pour le foetus.

Si le lansoprazole est pris en association avec de la clarithromycine, consulter la monographie

complète de la clarithromycine avant d'administrer à des femmes enceintes.

**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 de 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.

**Pédiatrie (de 6 à 17 ans) :** On a établi l'innocuité et l'efficacité du lansoprazole chez les enfants de 6 à 17 ans dans un traitement à court terme (maximum de 12 semaines) du RGO symptomatique et de l'œsophagite érosive. Les données tirées d'études rigoureuses et bien contrôlées sur l'emploi du lansoprazole chez l'adulte et celles tirées d'autres études cliniques ainsi que d'études de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et d'innocuité menées chez les enfants soutiennent l'emploi du lansoprazole dans cette population. Le tableau des effets indésirables chez les enfants ressemble à celui chez les adultes. Dans les études cliniques réalisées aux États-Unis, on n'a observé aucun effet indésirable chez les enfants que l'on n'avait pas déjà observé chez les adultes. On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du traitement chez les enfants de moins d'un an.

D'après les études de toxicité sur le développement, l'exposition au lansoprazole des jeunes rats à partir du 7<sup>e</sup>, du 14<sup>e</sup> et du 21<sup>e</sup> jour suivant la naissance (âge équivalant environ à celui d'un nouveau-né, à 1 an et à 2 ans chez l'humain, respectivement) a entraîné l'épaississement des parois des valvules cardiaques (voir TOXICOLOGIE, Données sur la toxicité chez les jeunes animaux). Cependant, l'épaississement des parois des valvules cardiaques n'a pas été signalé lors des essais cliniques menés chez les enfants ou après la commercialisation.

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

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 secondaires 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 secondaires 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 secondaires 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 secondaires 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 secondaires.*

### **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 placebo à court terme (base de données de Takeda\* sur l'innocuité**

<b>Système ou appareil / Effet indésirable †</b>	<b>Lansoprazole ‡ (N=817) N (%)</b>	<b>Placebo (N=254) N (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	63 (7,7)	31 (12,2)
Douleurs abdominales	19 (2,3)	3 (1,2)
<b>Appareil digestif</b>		
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)
<b>Système nerveux</b>		
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 mg, de 30 mg et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines.

D'après la base de données de Takeda sur l'innocuité (données tirées de toutes les études à court terme de phases II et III), on a observé au moins un effet indésirable pendant le traitement chez 715 patients sur 1359 (52,6 %) ayant reçu le lansoprazole; de ceux-ci, 276 patients sur 1359 (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 secondaire*	Lansoprazole <sup>†</sup> (N=647) N (%)	Ranitidine (N=393) N (%)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	26 (4,0)	14 (3,6)
Douleurs abdominales	8 (1,2)	3 (0,8)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	27 (4,2)	8 (2,0)
Nausées	7 (1,1)	4 (1,0)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	8 (1,2)	3 (0,8)
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
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 mg, de 30 mg et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 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* (tableaux 4 et 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<sup>†</sup>**

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

\* Effets signalés par  $\geq 5$  % 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 de la principale étude 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 mcg 4 f.p.j. (N = 134) % (n)	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 136) % (n)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 132) % (n)
<b>Organisme entier</b>				
Douleurs abdominales	7 % (9)	10 % (14)	7 % (9)	6 % (8)
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	7 % (9)	25 % (33) <sup>‡,§,¶</sup>	10 % (14)	13 % (17)
Nausées	5 % (6)	6 % (8)	1 % (2)	5 % (6)
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	3 % (4)	9 % (12)	7 % (10)	9 % (12) <sup>‡</sup>
Sinusite	2 % (3)	2 % (3)	5 % (7)	6 % (8)
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Infection des voies urinaires	2 % (2)	7 % (9) <sup>¶</sup>	4 % (6)	1 % (1)

\* Effets signalés par  $\geq 5$  % 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 à 15 mg 1 f.p.j. ( $p \leq 0,05$ )

¶ Différence statistiquement significative comparativement au lansoprazole 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  $\geq 5$  % des patients dans les études comparatives avec placebo sur le RGO non érosif menées aux États-Unis**

Système ou appareil / Terminologie COSTART	Placebo	Lansoprazole*
	n=71 % (n)	n=249 % (n)
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	16,9 (12)	28,5 (71) <sup>†</sup>
<b>Organisme entier</b>		
Douleurs abdominales	1,4 (1)	6,0 (15)
Céphalées	7,0 (5)	7,6 (19)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,8 (2)	5,2 (13)

† Différence statistiquement significative comparativement au placebo :  $p = 0,05$ .

\* Doses de 15 mg et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines.

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence  $\geq 5$  % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris le lansoprazole, les céphalées (14,9 %), la pharyngite (9,6 %), les douleurs abdominales (8,8 %), la diarrhée (7,6 %)

et la rhinite (6,4 %) et, chez les patients ayant pris le placebo, les céphalées (9,9 %) et la pharyngite (9,9 %). Il n'y avait pas de différence cliniquement ou statistiquement significative entre le lansoprazole et le placebo lorsque l'on a évalué les effets indésirables liés au traitement.

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

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement et survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement figurent au tableau 7, par système ou appareil et par groupe de traitement.

**Tableau 7 : Effets indésirables les plus souvent signalés<sup>a</sup> et possiblement ou probablement liés au traitement, classés par traitement dans les études comparatives menées aux États-Unis (avec médicament actif) sur le RGO non érosif**

Système ou appareil / Terminologie COSTART	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (n=283) % (n)	Lansoprazole † 15 et 30 mg 1 f.p.j. (n=572) % (n)
<b>Total des patients</b> Ensemble des effets	17 (49)	16 (91)
<b>Organisme entier</b>		
Douleurs abdominales	2 (5)	5 (29) ‡
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	6 (18)	4 (23)

\* Effets signalés par  $\geq 5$  % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

‡ Doses de 15 et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines.

† Différence statistiquement significative comparativement à la ranitidine :  $p = 0,05$ .

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, les douleurs abdominales (9 %), la diarrhée (7 %) et les céphalées (6 %) et, chez les patients ayant pris la ranitidine, la diarrhée (9 %), les douleurs abdominales (7 %) et les céphalées (7 %). Il n'y avait pas de différence cliniquement ou statistiquement significative entre le lansoprazole et la ranitidine pour ce qui est du pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables spécifiques liés au traitement.

### Études sur le traitement d'entretien

#### Études menées aux États-Unis

Les effets indésirables (terminologie COSTART) survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients dans chacun des groupes de traitement et apparaissant entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie sont énumérés dans le tableau 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 indésirables 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  $\geq 2$  % des patients recevant un placebo ou le lansoprazole entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie\* dans les études sur le traitement d'entretien**



<b>Groupe de traitement</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lansoprazole</b>
<b>Exposition moyenne (jours)</b>	<b>Effet cumulatif n=236 (105,4)</b>	<b>Effet cumulatif n=386 (267,5)</b>
<b>Système ou appareil/ Terminologie COSTART</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	39,4 (93)	70,5 (272)
<b>Organisme entier</b>		
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)
Douleur	0,8 (2)	2,6 (10)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	5,5 (13)	9,8 (38)
Anomalies gastro-intestinales (polypes)	0,8 (2)	4,4 (17)
Nausées	1,3 (3)	2,8 (11)
Troubles dentaires	0,4 (1)	2,1 (8)
Vomissements	0,4 (1)	3,4 (13)
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	1,3 (3)	4,4 (17)
Myalgie	1,3 (3)	2,1 (8)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	0,4 (1)	2,8 (11)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Bronchite	1,3 (3)	3,1 (12)
Aggravation de la toux	0	2,3 (9)
Pharyngite	9,3 (22)	17,1 (66)
Rhinite	1,3 (3)	5,7 (22)
Sinusite	2,5 (6)	6,5 (25)
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Éruptions cutanées	3,0 (7)	4,7 (18)
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	2,5 (6)	4,1 (16)

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

### Études menées en Europe

Les effets indésirables (terminologie COSTART) signalés chez au moins 2 % des patients dans chacun des groupes de traitement dans le cadre des études comparatives à long terme menées en Europe sont énumérés dans le tableau 9, par système ou appareil et par groupe de traitement.

**Tableau 9 : Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 2$  % des patients recevant des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ou le lansoprazole dans des études comparatives à long terme de phases II et III menées en Europe**

<b>Système ou appareil/ Terminologie COSTART</b>	<b>Lansoprazole (n=263) % (n)</b>	<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (n=161) % (n)</b>
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	49,8 (131)	46,6 (75)
<b>Organisme entier</b>		
Douleurs abdominales	3,0 (8)	3,7 (6)

<b>Système ou appareil/ Terminologie COSTART</b>	<b>Lansoprazole (n=263) % (n)</b>	<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (n=161) % (n)</b>
Douleurs dorsales	2,3 (6)	0,6 (1)
Blessure accidentelle	1,5 (4)	2,5 (4)
Infection	1,1 (3)	3,1 (5)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypertension	1,9 (5)	2,5 (4)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	9,1 (24)	4,3 (7)
Gastrite	5,3 (14)	1,2 (2)
Constipation	2,7 (7)	2,5 (4)
Vomissements	1,9 (5)	3,1 (5)
Dyspepsie	1,1 (3)	3,1 (5)
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	1,9 (5)	2,5 (4)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	1,9 (5)	2,5 (4)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Troubles respiratoires	2,3 (6)	3,1 (5)
Aggravation de la toux	1,1 (3)	2,5 (4)

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

### **Pédiatrie**

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

Dans une autre étude, une fillette de 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/m<sup>2</sup> pendant cinq jours. Toutefois, on n'a pas noté les valeurs de la tension artérielle. D'après le chercheur, ces

effets sont possiblement liés au médicament à l'étude. On a donc cessé l'administration du médicament, et les symptômes sont disparus. Cette enfant a présenté les mêmes effets indésirables par la suite, lorsqu'on l'a traitée par la ranitidine.

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

Les effets indésirables supplémentaires suivants (classés par système ou appareil) ont été signalés chez moins de 1 % des patients ou sujets ayant pris part à des études nationales et/ou 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, voir Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation).

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

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

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

**Système endocrinien :** diabète sucré, goitre, hypothyroïdie;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline**

Dans les essais 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 indésirable imputable à ces associations médicamenteuses. Les effets indésirables 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 indésirables de la clarithromycine et de l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section EFFETS INDÉSIRABLES.

### **Trithérapie : lansoprazole/clarithromycine/amoxicilline**

Les effets indésirables 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 indésirables que ceux qui recevaient la trithérapie de 10 et (ou) 14 jours. On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets indésirables signalés entre les trithérapies de 10 et de 14 jours.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

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 % (11/2677) des patients ayant reçu le lansoprazole ont présenté des augmentations enzymatiques dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la plage normale à la dernière visite de l'étude. Aucun des patients ayant pris le lansoprazole n'a fait état d'ictère au cours de l'étude.

Pour de plus amples renseignements concernant les changements des valeurs de laboratoire avec 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, thrombocytopenie et purpura thrombocytopenique thrombotique
Métabolisme et nutrition :	hypomagnésémie; hypocalcémie* et hypokaliémie*
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) et syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (dont certains cas ont entraîné le décès)
Organes des sens:	troubles de l'élocution
Appareil génito-urinaire:	néphrite interstitielle (pouvant évoluer vers une insuffisance rénale), rétention urinaire.

\*Possiblement liée au développement d'une hypomagnésémie

Par suite de l'exposition au lansoprazole d'environ 240 millions de patients à l'échelle mondiale

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

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

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

## **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 sont susceptibles de 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, il est possible en théorie que ce produit nuise 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 10 : Interactions médicament-médicament avec le lansoprazole établies ou potentielles**

Nom du médicament pris en concomitance	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments antirétroviraux	É	↓ rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	<p><i>Rilpivirine</i> 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><i>Atazanavir</i> 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<sub>max</sub> 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 d'Atazanavir).</p> <p><i>Nelfinavir</i> 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<sub>max</sub> 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 du Nelfinavir).</p> <p><i>Saquinavir</i> 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 du 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<sub>max</sub> 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 même temps qu'une dose approuvée de lansoprazole.
<b>CYP450</b>			
Méthotrexate	É, EC	-	Des rapports de cas, des résultats d'études de pharmacocinétique populationnelles publiés et des analyses rétrospectives portent à croire que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate et (ou) de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques attribuables au méthotrexate. Cependant, aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses entre le méthotrexate administré à forte dose en concomitance avec des IPP n'a été menée. Dans une étude de pharmacocinétique ouverte avec groupe unique d'une

Nom du médicament pris en concomitance	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			durée de huit jours menée chez 28 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (qui devaient prendre des doses hebdomadaires de 7,5 à 15 mg de méthotrexate à long terme), l'administration pendant sept jours de naproxène à raison de 500 mg 2 f.p.j. et de lansoprazole 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.
Sucralfate	EC	Lansoprazole: ASC ↓, Cmax ↓	Les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate. Au cours des essais cliniques, des antiacides ont été administrés avec le lansoprazole, et rien ne permettait de penser que cela ait pu avoir un effet sur l'efficacité du lansoprazole (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides).
Tacrolimus	É	Augmentation du taux sanguin	L'administration concomitante de lansoprazole et de tacrolimus peut faire augmenter le taux sanguin de tacrolimus, particulièrement chez les patients ayant subi une transplantation qui sont des métaboliseurs lents ou intermédiaires du CYP2C19.
Théophylline (CYP1A2, CYP3A)	EC	Augmentation de 10 % de la clairance de la théophylline	Il est peu probable qu'une légère augmentation de la clairance de la théophylline ait des conséquences cliniques. Il se peut que, dans certains cas, on doive adapter la posologie de la théophylline au début ou à l'arrêt d'un traitement par le lansoprazole afin d'obtenir un taux sanguin de théophylline cliniquement efficace. Il faut surveiller le patient lors de la coadministration de lansoprazole et de théophylline.
Warfarine	É, EC	↑ RIN et du temps de prothrombine	Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de warfarine et d'une dose unique ou de doses multiples de 60 mg de lansoprazole n'a pas entraîné de modification du comportement pharmacocinétique des énantiomères de la warfarine ni du temps de prothrombine. Cependant, on a signalé des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine chez des patients qui avaient reçu des inhibiteurs de la pompe à protons, dont le lansoprazole, avec de la warfarine. Une augmentation du RIN et du temps de prothrombine peut causer des saignements anormaux, voire la mort. Il peut être nécessaire d'effectuer la surveillance des patients qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons avec de la warfarine pour déceler une augmentation du RIN ou du temps de prothrombine.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

### 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

### Interactions médicament-aliment



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

### **Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire**

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 TARO-LANSOPRAZOLE 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**

### **Considérations posologiques**

#### **Ulcère duodéal**

#### **Éradication de *H. pylori* en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal.**

Trithérapie : TARO-LANSOPRAZOLE /clarithromycine/amoxicilline

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.

#### **Ulcère gastrique**

TARO-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) n'est pas indiqué dans le traitement d'entretien chez les patients qui présentent un ulcère gastrique.

### **Posologie recommandée et modification 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 UTILISATION CLINIQUE).

Un faible pourcentage de patients non infectés par *H. pylori* présenteront une récurrence et devront suivre un traitement d'entretien à l'aide d'un inhibiteur de la sécrétion acide. On peut administrer TARO-LANSOPRAZOLE à 15 mg une fois par jour, avant le petit déjeuner, pendant une période maximale de un an dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal récurrent.

#### **Éradication de *H. pylori* en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal**

Trithérapie : TARO-LANSOPRAZOLE /clarithromycine/amoxicilline

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de lansoprazole, à 500 mg de clarithromycine et à 1000 mg d'amoxicilline, les trois médicaments étant administrés deux fois

par jour pendant 7, 10 ou 14 jours (voir INDICATIONS ET UTILISATION 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 une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant quatre à huit 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 de TARO-LANSOPRAZOLE. 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 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 ESSAIS 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 une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de 12 semaines (voir ESSAIS 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 par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant quatre à huit semaines (voir INDICATIONS et UTILISATION CLINIQUE).

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

Dans le traitement à long terme des patients chez qui l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien est cicatrisée, le lansoprazole à 15 mg, administré une fois par jour avant le petit déjeuner, s'est révélé efficace dans le cadre d'études cliniques comparatives de 12 mois (voir ESSAIS 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 TARO-LANSOPRAZOLE one fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

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

Chez les patients souffrant d'états pathologiques d'hypersécrétion, la posologie de TARO-LANSOPRAZOLE varie selon le cas. Chez l'adulte, la dose de départ orale recommandée est de 60 mg une fois par jour. Il faut ajuster la posologie en fonction des besoins particuliers de chaque patient et poursuivre le traitement aussi longtemps que l'état clinique du patient le commande. Des doses allant jusqu'à 90 mg deux fois par jour ont été administrées. Lorsqu'il y a lieu d'administrer plus de 120 mg par jour, il faut fractionner les doses. Certains patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison ont reçu un traitement continu au lansoprazole pendant plus de quatre ans (voir ESSAIS 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 une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de huit semaines. Si l'on n'obtient pas de soulagement significatif des symptômes 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 les études cliniques, le lansoprazole n'a pas été administré à des enfants de 6 à 11 ans pendant plus de 12 semaines. On ignore si le lansoprazole est sûr et efficace lorsqu'il est utilisé au-delà de la durée recommandée. Il ne faut pas dépasser la posologie ni la durée d'utilisation recommandées ci-dessous chez les enfants

### Enfants de 6 à 11 ans

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, la posologie orale recommandée est de 15 mg (chez l'enfant pesant  $\leq 30$  kg) et de 30 mg (chez l'enfant pesant  $> 30$  kg) une fois par jour pendant un maximum de 12 semaines.

### 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 TARO-LANSOPRAZOLE ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **Insuffisance rénale**

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

## **Gériatrie**

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

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

TARO-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. TARO-LANSOPRAZOLE en capsules NE DOIT PAS ÊTRE CROQUÉ NI ÉCRASÉ, BRISÉ NI COUPÉ.

### **Emploi simultané d'antiacides**

L'administration simultanée de TARO-LANSOPRAZOLE et d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium ou de 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, au besoin. S'il faut administrer du sucralfate pendant le traitement par TARO-LANSOPRAZOLE, on doit prendre TARO-LANSOPRAZOLE au moins 30 minutes avant le sucralfate (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides). Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'antiacides et du lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a pas influé sur l'effet de ce dernier produit.

## **SURDOSAGE**

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

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

Des doses orales allant jusqu'à 5000 mg/kg chez le rat (approximativement 1300 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**

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée inhibent l'enzyme gastrique  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase

(pompe à protons) qui catalyse l'échange des ions  $H^+$  et  $K^+$ . Ce produit inhibe efficacement la sécrétion acide basale ainsi que la sécrétion acide stimulée.

### **Pharmacodynamie**

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.

### **Éradication de *H. pylori***

*H. pylori* est considéré comme un facteur étiologique important dans l'apparition de l'ulcère duodéal. 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 de la muqueuse.

L'administration concomitante d'un ou de plusieurs antibiotiques et d'un antisécrétoire, comme le lansoprazole, favorise l'éradication de *H. pylori* comparativement 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*.

### **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).

### **Pharmacocinétique**

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée renferment une préparation de granulés entérosolubles de lansoprazole, aussi l'absorption du principe actif ne commence-t-elle qu'après la vidange gastrique des granulés (le lansoprazole est labile en milieu acide). La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé (ASC) du lansoprazole sont à peu près proportionnelles à la dose administrée (gamme posologique allant de 15 à 60 mg), après l'administration d'une dose unique par voie orale. La prise de doses multiples de lansoprazole n'altère pas le comportement pharmacocinétique du produit, qui ne s'accumule pas dans l'organisme.

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

Le tableau 11 résume la valeur des paramètres pharmacocinétiques ( $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , ASC et  $C_{max}$ ) du lansoprazole administré en capsules à libération prolongée à des sujets sains. Voir PHARMACOLOGIE, Chez l'animal pour connaître le résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal).

**Tableau 11 : Valeurs des paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole en capsules à libération prolongée: données regroupées tirées d'études de phase I**

Paramètres	$T_{max}$ (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
ET	0,80	1,01	1797	419
% CV	47,71	65,92	84,28	50,81
Min	0,50	0,39	213	27
Max	6,00	8,50	14203	2440
$N_{\dagger}$	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 du produit d'environ 50 à 70 %. De plus, les résultats d'une étude de pharmacocinétique portant sur la comparaison entre la biodisponibilité du lansoprazole consécutive à la prise d'une dose le matin (à jeun) ou l'après-midi (trois heures après un repas) ont indiqué que les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC consécutives à l'administration matinale étaient toutes deux au moins deux fois plus élevées que les valeurs obtenues l'après-midi. En conséquence, il est recommandé d'administrer le lansoprazole en capsules à libération prolongée le matin, avant le petit déjeuner.

### Absorption avec la prise d'antiacides

L'administration simultanée de lansoprazole en capsules à libération prolongée et d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium ou de 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. Par conséquent, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique entraînée par le produit.

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

**Pédiatrie (enfants de 1 à 17 ans) :** Le comportement pharmacocinétique du lansoprazole a été étudié chez des enfants de un à 11 ans souffrant de reflux gastro-œsophagien (RGO), à des doses de 15 mg une fois par jour, lorsqu'ils pesaient ≤ 30 kg, et de 30 mg une fois par jour, s'ils pesaient > 30 kg. On a également étudié le comportement pharmacocinétique de ce produit chez des adolescents de 12 à 17 ans souffrant de RGO à qui l'on a donné 15 mg ou 30 mg de lansoprazole une fois par jour.

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

**Table 12 : Valeur des paramètres pharmacocinétiques moyens ± ÉT du lansoprazole chez les enfants, les adolescents et les adultes**

Paramètre pharmacocinétique	Enfants de 1 à 11 ans (M97-808)		Adolescents de 12 à 17 ans (M97-640)		Adultes sains ≥ 18 ans
	15 mg*	30 mg*	15 mg	30 mg	30 mg <sup>†</sup>
T <sub>max</sub> (h)	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	790,9 ± 435,4	898,5 ± 437,7	414,8 ± 215,5	1005 ± 604,9	824 ± 419
C <sub>max</sub> /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 <sub>1/2</sub> (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 ± pseudo-écart type.

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

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



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

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

**Sexe :** Les données sur le comportement 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 six femmes, aucune différence relative au sexe n'a été signalée en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique et les résultats du pH gastrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Emploi chez la femme).

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

**Insuffisance hépatique :** Comme on pourrait s'y attendre d'un médicament métabolisé principalement par le foie, la demi-vie plasmatique du lansoprazole administré par voie orale est plus longue chez le patient atteint d'hépatopathie chronique légère (catégorie A de la classification de Child-Pugh) ou modérée (catégorie B) que chez le sujet sain (respectivement 5,2 heures et 1,5 heure). La multiplication de l'ASC par un facteur de 3,4 observée chez des insuffisants hépatiques (7096 ng•h/mL chez le sujet malade par rapport à 2645 ng•h/mL chez la personne saine) est attribuable à l'élimination plus lente du lansoprazole; la  $C_{max}$  n'est toutefois pas modifiée de façon significative chez ce type de patients. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

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

On a évalué les effets de la dialyse sur le comportement pharmacocinétique du lansoprazole sans relever de différence significative quant à l'ASC, à la  $C_{max}$  ou à la  $t_{1/2}$  les jours de dialyse et les

jours sans dialyse. Le dialysat ne contenait pas de lansoprazole ni de métabolite en quantité mesurable. Le lansoprazole n'est pas dialysé de façon significative.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver TARO-LANSOPRAZOLE en capsules à libération prolongée entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition:**

TARO-LANSOPRAZOLE est offert en capsules à libération prolongée pour administration par voie orale. Ces capsules contiennent des granules entérosolubles dans lesquels se trouve le principe actif, le lansoprazole. TARO-LANSOPRAZOLE est offert en capsules contenant 15 mg et 30 mg de lansoprazole.

Ingrédients non médicinaux : Outre le lansoprazole, chaque capsule à libération prolongée contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique d'acrylate d'éthyl, D&C jaune No.10, dioxyde de titane, FD&C bleu No. 1 (capsules à 30 mg seulement), FD&C rouge No 3, FD&C vert No. 3 (capsules à 15 mg seulement), gélatine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre, sphérules de sucre, sucrose et talc.

### **Forme posologique et conditionnement**

TARO-LANSOPRAZOLE 15 mg est disponible en capsules dont la tête est rose et le corps est vert (avec « 15 » imprimé à l'encre blanche sur le corps), contenant des granules de couleur blanche à blanc cassé. Les capsules sont offertes en bouteilles de 100.

TARO-LANSOPRAZOLE 30 mg est disponible en capsules dont la tête est rose et le corps est noir (avec « 30 » imprimé à l'encre blanche sur le corps), contenant des granules de couleur blanche à blanc cassé. Les capsules sont offertes en bouteilles de 100.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

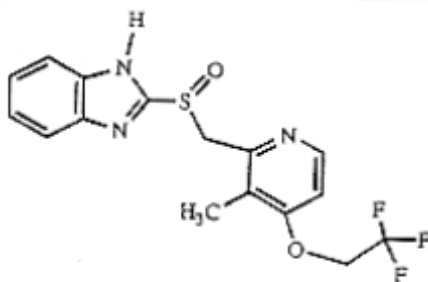
Nom propre : Lansoprazole

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

Formule moléculaire : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

Masse moléculaire : 369,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le lansoprazole est une poudre de couleur blanche à blanche-brunâtre. Le lansoprazole est très soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol, à peine soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et l'acétonitrile, très peu soluble dans l'éther et presque insoluble dans l'eau et l'hexane.

Valeur de pK<sub>a</sub> :  
pK<sub>a1</sub> = 8,84  
pK<sub>a2</sub> = 4,15  
pK<sub>a3</sub> = 1,33

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à répartition aléatoire, à l'insu, croisée à double permutation et à dose unique visant à comparer la biodisponibilité des capsules de 30 mg de TARO-LANSOPRAZOLE (lansoprazole) à libération prolongée (Sun Pharma Canada Inc.) aux capsules de 30 mg de PREVACID<sup>MD</sup> (lansoprazole) à libération prolongée (Takeda Pharmaceuticals America Inc.) chez 60 sujets en santé de sexe masculin a été menée à jeun. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats tirés de 54 sujets figurent dans le tableau récapitulatif suivant.

### TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE SANS NOURRITURE

Lansoprazole (1 X 30 mg) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test *	Référence †	% Rapport de moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h / mL)	3419,827 4520,886 (80,1)	3597,222 4606,701 (76,2)	95,1	87,98 -102,74
ASC <sub>I</sub> (ng.h / mL)	3483,413 4643,675 (82,5)	3670,424 4745,526 (78,5)	94,9	87,93 – 102,46
C <sub>max</sub> (ng / mL)	1119,929 1214,787 (38,1)	1155,172 1225,902 (33,1)	97,0	88,58 -106,20
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,750 (0,833 - 3,000)	1,625 (0,833 – 4,500)		
T <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (h)	2,112 (68,7)	2,180 (73,4)		

\* TARO-LANSOPRAZOLE (lansoprazole) 30 mg en capsules à libération prolongée (Sun Pharma Canada Inc.)

† PREVACID<sup>®</sup> (lansoprazole) 30 mg en capsules à libération prolongée (Takeda Pharmaceuticals America Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

Une étude à répartition aléatoire, à l'insu, croisée à double permutation et à dose unique visant à comparer la biodisponibilité des capsules de 30 mg de TARO-LANSOPRAZOLE (lansoprazole) à libération prolongée (Sun Pharma Canada Inc.) aux capsules de 30 mg de PREVACID<sup>MD</sup> (lansoprazole) à libération prolongée (Takeda Pharmaceuticals America Inc.) chez 130 sujets en santé de sexe masculin a été menée à l'état nourris. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats tirés de 124 sujets figurent dans le tableau récapitulatif suivant.

### TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE AVEC NOURRITURE

Lansoprazole (1 X 30 mg) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test *	Référence †	% Rapport de moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h / mL)	1617,533 2496,378 (101,1)	1723,605 2602,731 (106,4)	93,8	85,24 – 103,26
ASC <sub>I</sub> (ng.h / mL)	1711,003 2650,268 (104,0)	1828,964 2777,700 (110,7)	93,8	85,37 – 102,96
C <sub>max</sub> (ng / mL)	423,698 540,997 (65,1)	419,276 530,789 (68,7)	101,0	91,01 – 112,19
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,000 (2,000-8,000)	3,667 (1,667-6,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (h)	2,106 (77,4)	2,231 (79,3)		

\* TARO-LANSOPRAZOLE (lansoprazole) 30 mg en capsules à libération prolongée (Sun Pharma Canada Inc.)

† PREVACID® (lansoprazole) 30 mg en capsules à libération prolongée (Takeda Pharmaceuticals America Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

### Ulcère duodéal

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15, à 30 et à 60 mg une fois par jour) a été menée aux États-Unis chez 284 patients chez qui l'endoscopie objectivait l'ulcère duodéal. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation après deux à quatre semaines de traitement était significativement plus élevée dans les trois groupes recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée que dans le groupe placebo (tableau 13). 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 duodéal est de 15 mg par jour.

**Tableau 13 : Taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal**

Semaine	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 68)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 74)	Lansoprazole 60 mg 1 f.p.j. (N = 70)	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.

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 prises par jour.

Une deuxième étude multicentrique à double insu réalisée aux États-Unis a comparé le 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 duodéal. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation après quatre semaines de traitement était significativement plus élevé dans les deux groupes recevant le lansoprazole à libération prolongée que dans le groupe placebo (tableau 14). Rien ne porte à croire que la dose la plus forte du lansoprazole à libération prolongée entraîne une réponse plus rapide ou plus efficace. À quatre semaines, le lansoprazole 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 à libération prolongée se sont révélés comparables après quatre semaines.

**Tableau 14 : Taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal**

Semaine	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 80)	Lansoprazole 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 *H. pylori* en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal**

Des essais cliniques à double insu et à répartition aléatoire portant sur des patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodéal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière année) ont évalué l'efficacité des capsules du lansoprazole 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 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 1000 mg 2 f.p.j.

Bithérapie : lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 3 f.p.j./amoxicilline à 1000 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 15). On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodéal.

Un essai clinique à double insu et à répartition aléatoire réalisé aux États-Unis auprès de patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodéal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière 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 15).

**Tableau 15 : Taux d'éradication de *H. pylori* – Trithérapie (lansoprazole/clarithromycine/amoxicilline)  
Pourcentage de patients guéris [intervalle de confiance de 95 %] (nombre de patients)**

Étude	Durée	Trithérapie Analyse des patients évaluables*	Trithérapie Analyse des sujets retenus au début de l'étude †
#1 (M93-131)	14 jours	92‡ [80,0-97,7] (N=48)	86‡ [73,3-93,5] (N=55)
#2 (M95-392)	14 jours	86§ [75,7-93,6] (N=66)	83§ [72,0-90,8] (N=70)
#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 indésirable 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 souffraient d'un ulcère duodénal avéré (ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière 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/amoxicilline et au lansoprazole/clarithromycine en bithérapie.

§  $p < 0,05$  comparativement à clarithromycine/amoxicilline en bithérapie.

¶ L'intervalle de confiance de 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 souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal et (ou) d'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 carbone-13, 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 de lansoprazole/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 16).

**Tableau 16 : Résultats du test respiratoire après le traitement par population de patients Taux d'éradication de *H. pylori* – Trithérapie (lansoprazole/clarithromycine/amoxicilline)**

Population Étude n°4 (GB 94/110)	Lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j. + clarithromycine à 250 mg 2 f.p.j. + amoxicilline à 1000 mg 2 f.p.j.
Patients évaluables (d'après le protocole)*	
Résultats positifs n (%)	11 (9,6)
Résultats négatifs n (%)	103 (90,4)
IC de 95 % (taux d'éradication)	83,0; 94,8
Sujets retenus au début de l'étude #	

Population Étude n° 4 (GB 94/110)	Lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j. + clarithromycine à 250 mg 2 f.p.j. + amoxicilline à 1000 mg 2 f.p.j.
Résultats positifs n (%)	12 (10,3)
Résultats négatifs n (%)	104 (89,7)
IC de 95 % (taux d'éradication)	82,3; 94,3
Sujets retenus au début de l'étude (pire cas) <sup>†</sup>	
Résultats positifs n (%)	17 (14,0)
Résultats négatifs n (%)	104 (86,0)
IC de 95 % (taux d'éradication)	78,2; 91,4
Sujets retenus au début de l'étude (meilleur cas) <sup>‡</sup>	
Résultats positifs n (%)	12 (9,9)
Résultats négatifs n (%)	109 (90,1)
IC de 95 % (taux d'éradication)	83,0; 94,5

\* 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 indésirable 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 assumait qu'une absence de résultats pour le test respiratoire à la visite 3 équivalait à un résultat positif (présence de l'infection à *H. pylori*), et dans le « meilleur cas », on assumait qu'une absence de résultats pour le test respiratoire à la visite 3 équivalait à un résultat négatif (absence de l'infection à *H. pylori*).

# 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 souffraient d'un ulcère duodéal avéré.

La trithérapie associant le lansoprazole, 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 duodéal.

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 duodéal au départ, la taille de l'ulcère duodéal 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 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 du 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 1000 mg 2 f.p.j. sont présentés au tableau 17 et au tableau 18 pour les études sur les traitements de 14 jours 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 évaluables, 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 duodéal au départ, la taille de l'ulcère duodéal au départ, le sexe, 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 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 évaluables 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 et 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 évaluables, 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 17 : Taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1000 mg 2 f.p.j pendant 14 jours en fonction de paramètres concomitants**

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluables	Analyse des 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)
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.

**Table 18 : 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 à 30 mg 2 f.p.j., clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et amoxicilline à 1000 mg 2 f.p.j.) en fonction de paramètres concomitants**

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluables	Analyse des 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 évaluables, 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 (le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15, à 30 et à 60 mg 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 présentant une cicatrisation aux semaines 4 et 8 était significativement plus élevé dans les groupes de traitement par le lansoprazole en capsules à libération prolongée administré à raison de 15 et de 30 mg une fois par jour que dans le groupe placebo (tableau 19) :

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

**Tableau 19 : Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique**

Semaine	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 65)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 63)	Lansoprazole 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 ( $p \leq 0,05$ ) 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 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 (le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 et à 60 mg une fois par jour par comparaison avec 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 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	Ranitidine 300 mg au coucher (N = 79)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 77)	Lansoprazole 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 ( $p \leq 0,05$ ) à celui de la ranitidine selon la méthodologie de Cochran-Mantel-Haenszel, en stratifiant selon le centre de recherche.

À la semaine 4, les doses du lansoprazole en capsules à libération prolongée ont toutes deux 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 évaluables, 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 souffrant d'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 du 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 21 résume les taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique.

**Tableau 21 : Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique\* chez les patients évaluables**

Étude	Médicament	n	Semaine 4 <sup>†</sup>	m	Semaine 8 <sup>†</sup>
n° 1	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.	106	31 %	92	57 %
	Lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j.	106	48 % <sup>‡</sup>	97	73 % <sup>‡</sup>
	Lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j.	108	58 % <sup>‡</sup>	96	75 % <sup>‡</sup>
n° 2	Ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.	101	37 %	90	49 %
	Lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j.	95	46 %	85	73 % <sup>‡</sup>
	Lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j.	100	50 %	91	79 % <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Définition d'un ulcère : lésion distincte d'une profondeur appréciable et  $\geq 5$  mm de diamètre.

\* Les patients n'ayant pas subi d'endoscopie n'étaient pas inclus dans l'analyse.

<sup>†</sup>  $p \leq 0,05$  comparativement à la ranitidine.

Le tableau 22 résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de ces deux études.

**Tableau 22 : Soulagement des symptômes au cours d'un traitement de huit semaines chez les patients évaluables**

Variable	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j.	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j.	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j.
<b>Étude n° 1</b>			
Douleurs abdominales diurnes			
Jours avec douleurs (%)	37,6	30,1*	33,6
Intensité moyenne de la douleur/jour	0,58	0,44*	0,47
Douleurs abdominales nocturnes			
Nuits avec douleurs (%)	32,5	28,3	29,0
Intensité moyenne de la douleur/nuit	0,49	0,41	0,42
<b>Étude n° 2</b>			
Douleurs abdominales diurnes			
Jours avec douleurs (%)	46,8	33,4*	39,2
Intensité moyenne de la douleur/jour	0,68	0,45*	0,55
Douleurs abdominales nocturnes			
Nuits avec douleurs (%)	42,4	30,4*	33,5
Intensité moyenne de la	0,60	0,41*	0,46*

Variable	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j.	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j.	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j.
douleur/nuit			

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 quatre, huit et douze semaines était significativement plus élevé à la suite de l'administration du 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 23 résume les taux de réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS.

**Tableau 23 : Taux de réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS chez les patients évaluables (% de patients demeurant exempts d'ulcère gastrique)**

Semaine	Placebo (N = 112)	Misoprostol <sup>*,†,‡</sup> 200 mcg 4 f.p.j. (N = 106)	Lansoprazole <sup>‡</sup> 15 mg 1 f.p.j. (N = 121)	Lansoprazole <sup>‡</sup> 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 à 15 mg.

†  $p \leq 0,05$  comparativement au lansoprazole à 30 mg.

‡  $p \leq 0,001$  comparativement au placebo.

Le tableau 24 résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de cette étude.

**Tableau 24 : Soulagement des symptômes au cours du traitement à double insu de 12 semaines chez les patients évaluables**

Variable	Placebo (N = 113)	Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j. (N = 108)	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 126)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 119)
Douleurs abdominales diurnes				
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*

Douleurs abdominales nocturnes				
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

Intensité de la douleur : aucune = 0; légère = 1; modérée = 2; et forte = 3

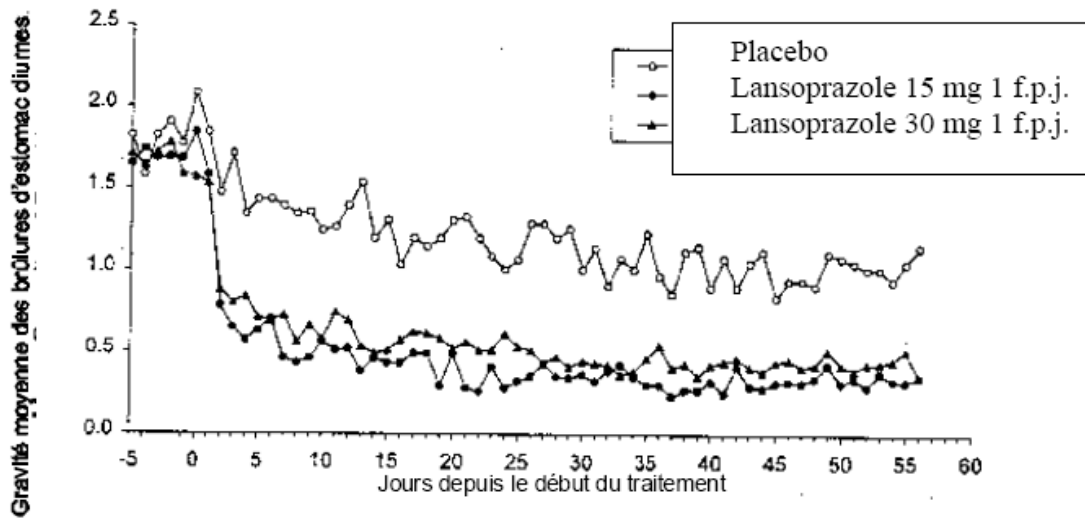
\* statistiquement significative comparativement au misoprostol ( $p \leq 0,05$ )

### **Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique**

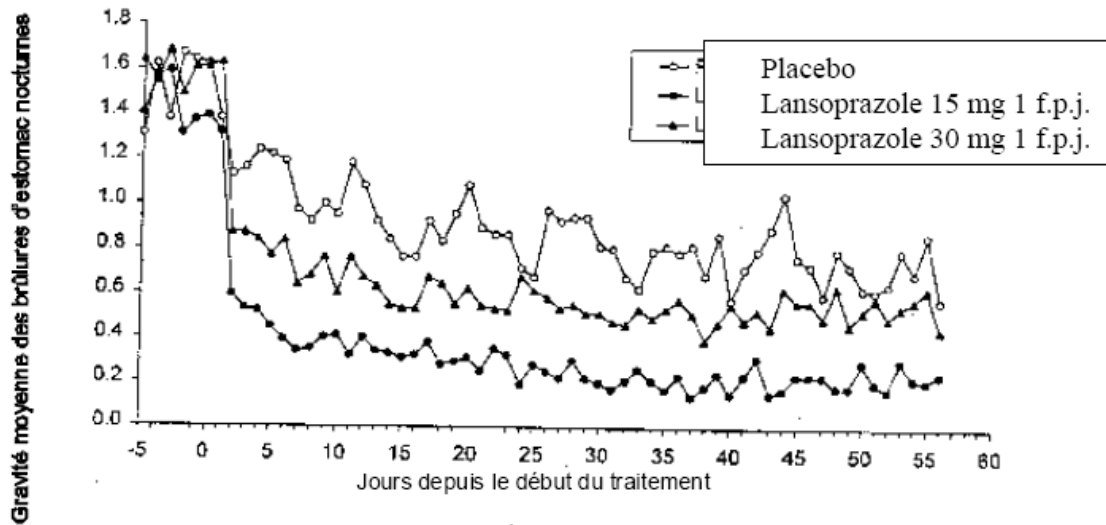
Dans une étude multicentrique, comparative avec placebo et à double insu menée aux États-Unis chez 214 patients présentant fréquemment des symptômes de RGO, mais ne présentant pas de signes d'érosion de l'œsophage à l'endoscopie, on a constaté un soulagement significativement plus important des brûlures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

L'analyse des sujets retenus au début de l'étude a montré une diminution significative de la fréquence et de l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes. Après une dose unique, 45 et 39 % des patients ayant reçu du lansoprazole à 15 mg et à 30 mg respectivement ont signalé l'absence de brûlures d'estomac diurnes comparativement à 19 % des patients ayant reçu le placebo. De la même façon, 61 et 51 % des patients ayant reçu du lansoprazole à 15 mg et à 30 mg respectivement ont signalé l'absence de brûlures d'estomac nocturnes comparativement à 31 % des patients ayant reçu le placebo. On trouvera aux figure 1 et figure 2 et au tableau 25 les données sur la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac pendant la période de traitement de huit semaines.

**Figure 1 :** Intensité moyenne des brûlures d'estomac diurnes selon le jour de l'étude chez les patients évaluable atteints de RGO (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



**Tableau 25 : Fréquence des brûlures d'estomac aux semaines 1, 4 et 8 chez des patients atteints de RGO non érosif (sujets retenus au début de l'étude)**

Variable	Placebo (n=43)	Lansoprazole 15 mg (n=80)	Lansoprazole 30 mg (n=86)
<b>Jours sans brûlure d'estomac (%)</b>			
(médiane)			
Semaine 1	0	71*	46*
Semaine 4	11	81*	76*
Semaine 8	13	84*	82*
<b>Nuits sans brûlure d'estomac (%)</b>			
(médiane)			
Semaine 1	17	86*	57*
Semaine 4	25	89*	73*
Semaine 8	36	92*	80*

\*  $p < 0,01$  comparativement au placebo

Dans deux études multicentriques, comparatives<sup>‡</sup> avec ranitidine et à double insu menées aux États-Unis chez un total de 925 patients présentant fréquemment des symptômes de RGO, mais ne présentant pas de signes d'érosion de l'œsophage à l'endoscopie, on a constaté que le lansoprazole à 15 mg était supérieur à la ranitidine à 150 mg (deux fois par jour) pour ce qui est de réduire la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes associées au RGO pendant le traitement de huit semaines. On n'a observé aucun avantage supplémentaire significatif à la suite de l'administration de lansoprazole à 30 mg une fois par jour.

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

### **Œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

Le tableau 26 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  $\geq 2$  (les grades 3 et 4 étant représentatifs de maladie érosive) objectivée par endoscopie.

**Tableau 26 : Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

Semaine	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (n=69)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (n=65)	Lansoprazole 60 mg 1 f.p.j. (n=72)	Placebo (n=63)
4	67,6 %*	81,3 % <sup>†</sup>	80,6 % <sup>†</sup>	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 15 mg.

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

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



De plus, une étude multicentrique à double insu menée aux États-Unis a comparé le lansoprazole en capsules à libération prolongée à une faible dose de ranitidine chez 242 patients souffrant d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien. Le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg était significativement plus efficace que la ranitidine à 150 mg deux fois par jour, comme il est montré au tableau 27.

**Tableau 27 : Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

Semaine	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (n=115)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (n=127)
2	66,7 %*	38,7 %
4	82,5 %*	52,0 %
6	93,0 %*	67,8 %
8	92,1 %*	69,9 %

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

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

Dans le cadre de ces deux études et de plusieurs autres études de moins grande envergure menées chez des patients souffrant d'œsophagite 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 souffrant d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien réfractaire à un traitement d'une durée minimum de 12 semaines à l'aide d'au moins un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> 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 cicatiser l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. Les pourcentages des patients ayant présenté une cicatrisation figurent au tableau 28.

Cette étude ne constitue pas une comparaison de l'efficacité des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> de l'histamine.

**Tableau 28 : Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien chez les patients réfractaires au traitement par des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine**

Semaine	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (n=100)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (n=51)
4	74,7%*	42,6%

Semaine	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (n=100)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (n=51)
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 à la dose de 15 mg une fois par jour si leur poids était  $\leq 30$  kg ou de 30 mg une fois par jour si leur poids était  $> 30$  kg; le traitement était administré pendant huit à 12 semaines. On a augmenté la dose de lansoprazole (jusqu'à 30 mg deux fois par jour) chez 24 des 66 enfants après deux semaines ou plus de traitement, s'ils demeuraient symptomatiques. D'après les résultats de l'analyse de l'efficacité, une augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour) s'est révélée utile chez certains enfants.

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

Des 27 patients atteints d'œsophagite érosive, 21 ont vu leur muqueuse se cicatriser à huit semaines, et à 12 semaines, il y avait cicatrisation (confirmée par endoscopie) chez 100 % des patients (tableau 29).

**Tableau 29 : Amélioration des symptômes du RGO (enfants de 1 à 11 ans)**

RGO	Visite finale* % (n/N)
RGO symptomatique	
Amélioration des symptômes du RGO <sup>†</sup>	76 % (47/62 <sup>‡</sup> )
Œsophagite érosive	
Amélioration des symptômes du RGO <sup>†</sup>	81 % (22/27)
Taux de cicatrisation	100 % (27/27)

\* À la semaine 8 ou à la semaine 12

† Symptômes évalués d'après le journal du patient tenu par le parent ou le tuteur

‡ Aucune donnée pour quatre patients

Les concentrations médianes de gastrine sérique à jeun ont augmenté de 89 % et sont passées de 51 pg/mL au départ à 97 pg/mL [écart interquartile (du 25<sup>e</sup> au 75<sup>e</sup> 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 étaient sans danger et bien tolérées au sein de cette population d'enfants (de un à 11 ans). L'augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour au besoin) n'a pas été associée à une augmentation des effets secondaires, ni à aucune tendance apparente en ce qui a trait aux effets secondaires. Aucun changement cliniquement significatif dans les résultats des épreuves de laboratoire, les signes vitaux, ni l'examen physique n'a été noté chez ces enfants sur une période de huit à 12 semaines. Les augmentations des concentrations de gastrine sérique concordaient avec ce que l'on a observé

dans des études réalisées sur des adultes. On n'a observé ni tendance ni changement cliniquement significatif, compte tenu des résultats de la biopsie de l'estomac, y compris les résultats d'analyse des cellules endocrines provenant d'autres régions que l'antra, 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 et à celui d'adultes sains qui ont pris part à des études antérieures et on a étudié le profil pharmacodynamique ainsi que l'innocuité de ce médicament chez des adolescents souffrant de RGO symptomatique.

L'étude consistait en une période de prétraitement de sept jours et d'une période de traitement de cinq jours. On a réparti les adolescents au hasard en proportion égale et ils ont reçu soit le lansoprazole à 15 mg une fois par jour ou le lansoprazole à 30 mg une fois par jour pendant cinq jours avant le petit déjeuner ou le premier repas de la journée.

Cette étude a permis de montrer que le comportement pharmacocinétique du lansoprazole était semblable chez les adolescents qui ont pris part à cette étude et chez les sujets adultes sains qui ont pris part à des études antérieures. Tant la  $C_{max}$  que l' $ASC_{0-24}$  du lansoprazole ont augmenté proportionnellement à la dose (de 15 à 30 mg) au cours de l'administration par voie orale une fois par jour pendant cinq jours. On a constaté une augmentation significative du pH gastrique moyen sur 24 heures après cinq jours d'administration du lansoprazole à raison de 15 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 (15 mg une fois par jour ou 30 mg une fois par jour) ont vu s'améliorer leurs symptômes de reflux malgré la courte durée du traitement. De plus, 69 % des sujets qui ont pris le lansoprazole à 15 mg une fois par jour et 74 % de ceux qui ont pris le lansoprazole à 30 mg une fois par jour ont indiqué que les symptômes de reflux s'étaient atténués durant la courte période qu'a duré le traitement par le lansoprazole.

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

#### **Études menées aux États-Unis**

Deux études indépendantes multicentriques, comparatives avec placebo et à double insu ont été menées chez des patients chez qui l'endoscopie objectivait la cicatrisation de l'œsophagite. Au cours d'une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement moindre, chez les patients recevant le lansoprazole en capsules à libération prolongée par comparaison avec les sujets du groupe placebo (tableau 30).

**Tableau 30 : Taux de rémission objectivée par endoscopie (étude menée aux États-Unis)**

Étude	Médicament	Nombre de patients	Rémission objectivée à l'endoscopie (%)	Rémission objectivée à l'endoscopie (%)	Rémission objectivée à l'endoscopie (%)
			0 – 3 mois	0 – 6 mois	0 – 12 mois
1	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j.	59	83 %*	81 %*	79 %*
	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j.	56	93 %*	93 %*	90 %*
	Placebo	55	31 %	27 %	24 %
2	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j.	50	74 %*	72 %*	67 %*
	Lansoprazole 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 31).

**Tableau 31 : Taux de rémission objectivée par endoscopie (études menées en Europe)**

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

% = Estimation basée sur la table de survie.

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

La deuxième étude - étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire - a été effectuée chez des patients symptomatiques chez qui l'endoscopie objectivait un rétrécissement de l'œsophage secondaire à l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. La proportion de patients nécessitant une redilatation au cours de la période de 12 mois était plus élevée dans le groupe recevant la ranitidine que dans le groupe qui a reçu le lansoprazole, mais la différence n'était pas statistiquement significative (tableau 32).

**Tableau 32 : Proportion des patients nécessitant une redilatation (étude menée en Europe)**

Période	Proportion des patients nécessitant une redilatation	
	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j.	Ranitidine 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 pendant un à trois ans (tableau 33). 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 de gastrine sérique. Cependant, ces derniers ont augmenté à des taux dépassant les taux de départ chez certains patients.

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

**Tableau 33 : Faits saillants des principales études sur le syndrome de ZE**

	<b>Étude 1 (n = 21)</b>	<b>Étude 2 (n = 30)</b>	<b>Étude 3 (n = 6)</b>
<b>Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien</b>	<b>20</b>	<b>28</b>	<b>6</b>
Âge (ans)			
Moyenne	49	50	56
Plage	27-68	22-88	35-76
Sexe (nombre de patients)			
Hommes	10	20	5
Femmes	11	10	1
Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h)			
Moyenne	38,7	32,6*	31,8
Plage	9,9-143,9	5,5-96,5	13,4-64,5
Durée du suivi (ans)			
Moyenne	2,6	1,4	1,2
Plage	0,5-3,8	0,2-2,5	0,1-1,6
Nombre de patients suivis :			
> 1 an	17	17	4
> 2 ans	15	11	0
> 3 ans	9	0	0
<b>Nombre de patients à la dernière visite d'entretien<sup>+</sup></b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>5</b>
Dose de lansoprazole/24 h à la dernière visite d'entretien			
Médiane	60	60	15
Plage	30-120	30-180	7,5-150
% (nombre de patients chez qui le taux de sécrétion basale d'acide était < 10 mEq/h) à la dernière visite d'entretien	95 (19)	96 (24)	100 (5)

	Étude 1 (n = 21)	Étude 2 (n = 30)	Étude 3 (n = 6)
<b>Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien</b>	<b>20</b>	<b>28</b>	<b>6</b>
% des patients chez qui la dose a été ajustée entre la fin de la période d'ajustement et la dernière visite d'entretien			
Augmentation	15	20	20
Réduction	45	40	60
Aucun ajustement	40	40	20
* Le taux de sécrétion basale d'acide au départ donné est celui des 18 patients atteints du syndrome de ZE n'ayant jamais fait l'objet d'une gastrectomie. Les taux de sécrétion basale d'acide au départ pour le reste des patients dans l'étude 2 sont les suivants :			
	<b>S. de ZE avec antécédents de gastrectomie (n = 4)</b>	<b>Cas d'hypersécrétion (n = 8)</b>	
Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h)			
Moyenne	9,2	21,2	
Plage	5,5-17,0	8,2-36,5	

+ La dernière visite de la phase d'entretien se définit comme la dernière visite incluse dans le sommaire intérimaire des données.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Chez l'animal

#### Pharmacodynamique

Des études de pharmacologie préclinique ont permis de cerner le mécanisme d'action *in vitro* et d'établir l'efficacité *in vivo* du lansoprazole. Administré par voie orale, ce produit semble atteindre les cellules pariétales de l'estomac sous forme de molécule mère non chargée, pour se transformer dans les canalicules sécrétoires en métabolites chargés qui se lient directement au groupe sulfhydryle de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase canaliculaire. Des comparaisons *in vivo* entre la famotidine (antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> 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 qu'à empêcher l'apparition des lésions gastriques consécutives à la prise d'éthanol. De plus, la famotidine est significativement moins puissante que le lansoprazole quant à la prévention de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien et à la baisse de résistance de la barrière muqueuse. 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 H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> de l'histamine, la famotidine. L'absence remarquable d'effet néfaste, mise en évidence chez une grande variété d'espèces animales, donne à penser que le lansoprazole agit sur un site très spécifique dans le compartiment sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac.

### **Pharmacocinétique**

Chez des souris, des rats et des chiens ayant reçu par voie orale du lansoprazole marqué au carbone-14 en suspension dans de la gomme arabique ou en capsule de gélatine, l'absorption de la radioactivité s'élevait à 27 et à 37 % chez la souris et le rat respectivement, et variait entre 63 et 87 % chez le chien. Cependant, à cause de la dégradation et de la biotransformation par le foie de la dose absorbée, la biodisponibilité du produit radiomarké était beaucoup moins élevée et correspondait à 4 % chez la souris et le rat et à 22 % chez le chien. Les pics plasmatiques de la molécule mère ont été atteints dans les deux heures suivant l'administration chez les trois espèces animales, la concentration plasmatique augmentant généralement avec la dose reçue. Chez le singe, on a relevé une grande variabilité entre les sujets, les pics plasmatiques (C<sub>max</sub>) 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 1230 ng•h/mL chez la souris (dose allant de 1,5 à 50 mg/kg), de 30 à 9639 ng•h/mL chez le rat (dose allant de 2 à 150 mg/kg), de 450 à 8800 ng•h/mL chez le chien (dose allant de 0,5 à 50 mg/kg), et de 4750 ± 4990 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<sub>max</sub> consécutives à l'administration de doses multiples à des souris et à des rats étaient relativement uniformes; elles variaient chez le singe et diminuaient de façon appréciable chez le chien. Le résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du lansoprazole figure au tableau 34. (Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE pour connaître les paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole chez l'humain). Après l'administration par voie orale ou intraveineuse de 2 mg/kg d'un mélange racémique de lansoprazole à des rats et à des chiens, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de

l'ASC ou de ces deux paramètres quant à l'énantiomère (+) étaient de deux à trois fois plus élevées que celles qui caractérisent l'énantiomère (-). D'après les résultats d'études *in vitro* portant sur un mélange racémique de lansoprazole et des isomères individuels de ce produit mis en présence de foie de rat et de chien (surnageant obtenu par centrifugation à 9000 g), il semble que l'isomère (-) est métabolisé plus rapidement que l'isomère (+), comme en témoigne sa concentration plasmatique moins élevée. Ces deux énantiomères semblent inhiber la sécrétion acide à peu près dans la même mesure.

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

**Tableau 34 : Résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal**

Paramètre	Souris	Rat	Chien
<b>Prise orale (mg/kg)</b>	<b>(1,5 - 50)</b>	<b>(2-150)</b>	<b>(0,5-50)</b>
<b>Plasma</b>			
<b>Lansoprazole</b>			
$C_{max}$ (ng/mL)	30 - 1840	10 - 2872	350 - 3470
$T_{max}$ (h)	0,17 - 0,34	0,25 - 2	0,25 - 2
$t_{1/2}$ (h)	0,2 - 1,1	0,3 - 1,2	0,6 - 1,7
ASC (ng•h/mL)	10 - 1230	30 - 9639	450 - 8800
<b>Métabolites</b>			
$C_{max}$ (ng /mL)	210 - 15600	140 - 4290	450 - 7490
$T_{max}$ (h)	0,17 - 0,34	0,5 - 1	1 - 2
$t_{1/2}$ (h)	1.4 - 3.1	8 - 11,9	7,9 - 11,1
ASC (ng•h/mL)	260 - 17370	1130 - 38100	4410 - 62700
<b>Excrétion</b>			
Urines (% de la dose)		17,9	12 - 24,6
Fèces (% de la dose)		81,0	67,5 - 83,7
Bile (% de la dose)		59,6	42,6
<b>Métabolisme</b>			
<b>Urines (% de la dose)</b>			
Lansoprazole		0,1	0 - 0,1
M-II à M-V		1,4 - 1,9	0,2 - 1,5
M-VI à M-IX		0,2 - 1,3	0,2 - 1,3
M-X		3,6	1,3
<b>Fèces (% de la dose)</b>			
Lansoprazole		0,8	0 - 1,2
M-I, M-III		0,7 - 1,0	0,7 - 1,5
M-II		8,7	0 - 14,8
M-IV		18,5	14,9 - 33,4
M-V to M-X		0,6 - 1,7	0,7 - 3,5
<b>Bile (% de la dose)</b>			
Lansoprazole		0,2	
M-I à M-III		0,1 - 1,5	
M-IV		10,7	6,0



Paramètre	Souris	Rat	Chien
Prise orale (mg/kg)	(1,5 - 50)	(2-150)	(0,5-50)
M-V, M-VII, M-VIII		0,6 - 1,0	
M-VI		1,8	8,0
M-IX		4,1	3,7

Les métabolites M-I à M-X sont 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 5000 ng/mL, la liaison aux protéines plasmatiques varie de 92 à 96%. On n'a pas étudié la liaison du lansoprazole aux protéines plasmatiques chez la souris.

### Distribution et accumulation

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

Le lansoprazole pénètre facilement dans les cellules pariétales de la muqueuse gastrique du rat pour y rester pendant 24 heures. La concentration de la molécule mère dans la muqueuse est demeurée de deux à cinq fois plus élevée que la concentration plasmatique jusqu'à six heures après l'administration intraveineuse d'une dose correspondant à 2 mg/kg; cette constatation appuie le concept selon lequel le lansoprazole supprime la sécrétion acide en inhibant l'enzyme  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase dans ces cellules.

### Induction et inhibition enzymatiques

Chez le rat, l'administration par voie orale de lansoprazole à raison de 150 mg/kg/jour pendant cinq jours a occasionné une induction modérée des oxydases microsomiales à fonction mixte dans le foie. Les taux des protéines microsomiales, du cytochrome P450 total et du cytochrome  $b_5$  ont augmenté de 12 à 45 %, tandis que l'activité de la p-nitroanisole O-déméthylase et de la p-nitrophényl glucuronyltransférase a doublé ou triplé. En outre, l'incubation de microsomes de foie de rat en présence de lansoprazole (de 60 à 1 500 mcg de lansoprazole par gramme de foie) a donné lieu à l'inhibition du métabolisme *in vitro* de l'aminopyrine, de l'aniline et du p-

nitroanisolé dans une mesure allant de 8 à 71 %. Ces données incitent à penser que la prise de lansoprazole pendant une courte durée peut inhiber certaines enzymes métabolisantes, alors que l'emploi prolongé de ce produit peut induire la formation de telles enzymes.

#### Voies métaboliques

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

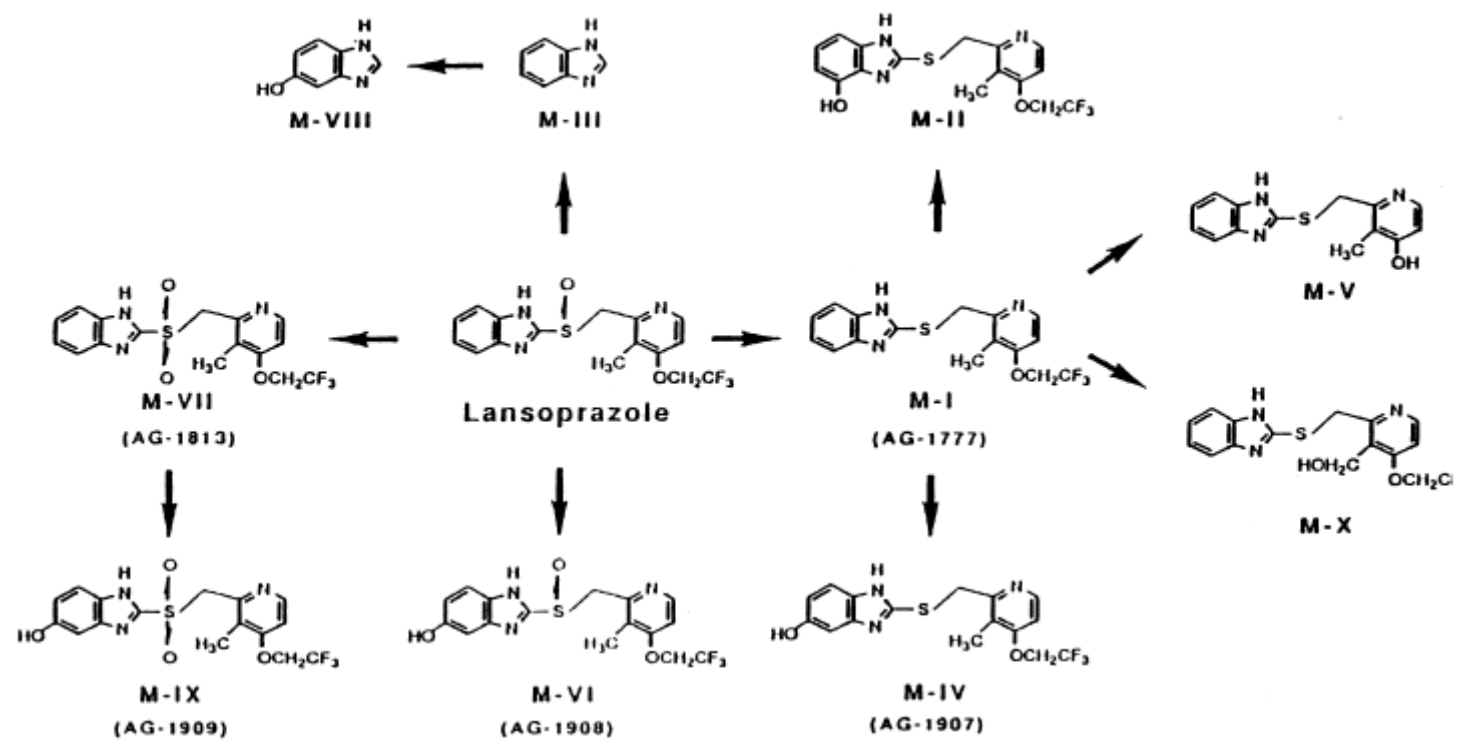


Figure 3: Voies métaboliques hypothétiques du lansoprazole chez le rat et le chien.

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

### Excrétion

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

Une petite partie du lansoprazole se retrouve sous forme inchangée dans les fèces (environ 1 % de la dose administrée), tandis que les principaux métabolites isolés dans les excréments sont les dérivés 5-hydroxysulfide (M-IV) et 4-hydroxysulfide (M-II) libres, qui représentent respectivement de 15 à 33 % et de 9 à 15 % environ de la dose administrée chez le rat et le chien. On a également décelé les huit autres métabolites en quantités représentant individuellement de 0,6 à 3,5 % de la dose administrée, sans toutefois caractériser près de la moitié de ces produits de transformation. Tous les métabolites connus étaient présents dans la bile de rat sauf le dérivé hydroxyméthyl (M-X). Les dérivés 5-hydroxysulfide (M-IV), 5-hydroxylansoprazole (M-VI) et 5-hydroxysulfone (M-IX) étaient les principaux métabolites isolés dans la bile de rat et de chien et représentaient respectivement de 6 à 11 %, de 2 à 8 % et 4 % de la dose administrée. Comme dans le cas des métabolites fécaux, un grand nombre des métabolites biliaires n'ont pas été caractérisés. Les données relatives à l'excrétion du lansoprazole sont résumées au tableau 35.

**Tableau 35 : Données relatives à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal et l'humain**

Espèce	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	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	ID	13,2	20,8	59,6
Chien	2	orale	12	83,7	
	0,5	orale	24,6*	67,5	
	0,5	IV	28,4*	63,9	
	0,5	IV			42,6
Humain	ca. 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 H<sub>2</sub> de l'histamine, mais qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique du système enzymatique de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase situé sur la face sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac. Étant donné que ce système enzymatique est considéré comme la pompe à acide (protons) des cellules pariétales, le lansoprazole a été qualifié d'inhibiteur de la pompe à protons, car il bloque la dernière étape de la production d'acide. Cet effet, lié à la dose administrée, entraîne l'inhibition de la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que la sécrétion stimulée d'acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique consécutive à l'administration d'une seule dose dure jusqu'à 36 heures. En conséquence, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

### Activité antisécrétoire

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

Dans le cadre d'une étude croisée comparant le lansoprazole à 15 et à 30 mg et l'oméprazole à 20 mg administrés pendant cinq jours, on a observé les effets suivants sur le pH gastrique consécutifs à la prise du lansoprazole (tableau 36).

**Tableau 36 : Effets antisécrétoires moyens consécutifs à l'administration de doses multiples de lansoprazole (une dose par jour)**

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 <sup>†</sup>	4,91 <sup>*</sup>	4,16 <sup>†</sup>
pH nocturne moyen	1,91	3,01 <sup>†</sup>	3,80 <sup>*</sup>	3,04 <sup>†</sup>
Période de pH supérieur à 3 (en %)	18	59 <sup>†</sup>	72 <sup>*</sup>	61 <sup>†</sup>
Période de pH supérieur à 4 (en %)	12	49 <sup>†</sup>	66 <sup>*</sup>	51 <sup>†</sup>

Nota : Un pH gastrique supérieur à 4 correspond à une réduction de 99 % de l'acidité gastrique.

\*  $p < 0,05$  comparativement aux valeurs de départ, lansoprazole à 15 mg et oméprazole à 20 mg.

†  $p < 0,05$  comparativement aux valeurs de départ seulement.

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

de la dose de lansoprazole à 30 mg. Le lansoprazole à 15 mg et l'oméprazole à 20 mg ont mis une à deux heures pour faire augmenter le pH gastrique.

On estime que des taux plus élevés de suppression acide potentialiseraient l'activité des antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H. pylori*. La période (en pourcentage) pendant laquelle le pH gastrique était supérieur à 5 et à 6 a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée sur le lansoprazole en capsules à libération prolongée administré une fois, deux fois et trois fois par jour (tableau 37).

**Tableau 37 : Effets antisécrétoires moyens après 5 jours d'administration du lansoprazole 2 f.p.j. et 3 f.p.j.**

Parameter	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 <sup>+</sup>	77*
Période de pH supérieur à 6 (en %)	20	23	28	45*

+ ( $p < 0.05$ ) comparativement au lansoprazole 30 mg 1 f.p.j.

\* ( $p < 0.05$ ) comparativement au lansoprazole 30 mg 1 f.p.j., 15 mg 2 f.p.j. et à 30 mg 2 f.p.j.

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

#### **Autres effets sur l'estomac et l'œsophage**

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

#### **Effets sur les cellules ECL et formation de carcinoïdes**

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de une à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m<sup>2</sup>), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m<sup>2</sup>), compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m<sup>2</sup>). Le lansoprazole a provoqué l'apparition d'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (cellules entérochromaffin-like [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter l'incidence de métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique chez les deux sexes. Chez les mâles, le produit a entraîné une augmentation, liée à la dose, des adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig). L'incidence des adénomes chez les rats recevant des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (soit de 4 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé

la faible incidence apparaissant spontanément (plage de 1,4 à 10 %) chez cette souche de rats. Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée de un an.

Il a été postulé que le mécanisme responsable de l'apparition d'hyperplasie des cellules ECL et de carcinoïdes gastriques repose sur l'hypergastrinémie secondaire à une hypochlorhydrie prolongée et soutenue, comme celle qui suit l'administration de fortes doses de ranitidine ou d'oméprazole ou bien une intervention chirurgicale. L'analyse de tissus du corps de l'estomac prélevé par biopsie chez plus de 300 patients traités continuellement au lansoprazole pendant une période allant de 8 à 120 semaines n'a pas révélé d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez le rat. Il faudra attendre l'obtention de données couvrant une plus longue période de traitement avant de pouvoir écarter la possibilité que l'emploi du lansoprazole au long cours fasse augmenter le risque d'apparition de carcinoïdes gastriques chez l'humain.

### **Effets sur le taux de gastrine sérique**

Chez des sujets ayant reçu de 15 à 60 mg de lansoprazole, le taux de gastrine sérique à jeun a augmenté de façon modérée au cours des deux à quatre premières semaines du traitement. Cette élévation était liée à la dose administrée. Les taux médians de gastrine sérique mesurés chez plus de 2100 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 (T<sub>3</sub>), la thyroxine (T<sub>4</sub>) et l'hormone somatotrope (STH). Des doses de 15 à 60 mg de lansoprazole administrées par voie orale pendant une période pouvant atteindre un an n'ont produit aucun effet cliniquement significatif sur la fonction sexuelle. En outre, le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde.

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

### **Autres effets**

Aucun effet général touchant le système nerveux central, les systèmes lymphoïde, hématopoïétique, rénal ou hépatique, l'appareil cardiovasculaire ou l'appareil respiratoire n'a été observé chez l'humain ayant pris du lansoprazole. Le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses de lansoprazole allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde. Aucun effet secondaire sur la vision lié à la prise du lansoprazole n'a été signalé chez les patients (> 7000) 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 DL<sub>50</sub> était supérieure à la dose la plus élevée (5000 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 DL<sub>50</sub> était également supérieure à la dose la plus élevée (5000 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 5000 mg de lansoprazole par voie intrapéritonéale n'est morte, mais plusieurs rats des deux sexes sont morts dans les deux jours suivant l'administration de cette dose. Les rats qui ont survécu étaient dans un état normal au deuxième jour suivant l'administration du médicament. Chez le rat, la DL<sub>50</sub> s'établit à environ 5000 mg. On a observé des cas de distension abdominale, de dépression respiratoire, d'hypotonie des muscles abdominaux ainsi qu'une baisse de l'activité chez les deux espèces étudiées. Des souris ont également émis des urines de couleur violet foncé. L'autopsie a permis de déceler des résidus du médicament dans la cavité péritonéale des animaux des deux espèces ainsi qu'une décoloration du foie chez les rats morts après l'administration de la dose de 5000 mg. Ces études ont permis de mettre en évidence la très faible toxicité du lansoprazole administré en dose unique par voie orale, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

On a étudié la toxicité aiguë de plusieurs métabolites, d'un contaminant et du lansoprazole partiellement dégradé (exposé à une température de 40 °C et à une humidité relative de 75 %



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

### **Chien**

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration d'une dose unique, des groupes de deux chiens mâles de race beagle (à jeun depuis 18 heures) ont reçu du lansoprazole par gavage à des doses respectives de 500, de 1000 et de 2000 mg/kg. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et le pH, ajusté à 7. Les chiens ont été mis en observation pendant 15 jours après l'administration, puis sacrifiés aux fins d'autopsie. On a pesé les organes et effectué des évaluations histopathologiques sur certains organes choisis. Aucun des chiens n'est mort par suite du traitement; le traitement n'a occasionné aucun signe clinique ou effet sur le poids corporel, la prise d'aliments ou le poids des principaux organes, ni modification macroscopique ou histopathologique. Par conséquent, l'administration d'une dose unique de 2000 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 1200 et de 2400 mg/kg/jour. Le produit a été administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % dont le pH était de 7. On a relevé trois morts considérées comme possiblement liées au traitement à la dose de 2400 mg/kg/jour. Le seul signe clinique observé dans tous les groupes traités était la coloration pourpre des urines. Une légère diminution (d'environ 10 à 13 % par rapport au groupe témoin) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire s'est produite dans tous les groupes traités. La numération granulocytaire a légèrement diminué chez les femelles traitées. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, le taux de protéines sériques totales a diminué, et le poids du foie, augmenté. Le poids de l'estomac a augmenté dans tous les groupes traités. Chez les mâles ayant reçu 1200 et 2400 mg/kg/jour de lansoprazole, le poids des testicules a diminué, et les testicules semblaient petits. À l'autopsie, on a noté un épaississement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Sur le plan histologique, on a observé une hyperplasie et une vacuolisation des cellules de la muqueuse glandulaire fundique dans tous les groupes traités. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, des cas de gastrite chronique bénigne sont survenus. Chez les animaux ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de lansoprazole, une hypertrophie et une vacuolisation des cellules hépatiques se sont produites, et la présence d'un pigment brun a été constatée principalement dans le foie des animaux traités à raison de 2400 mg/kg/jour. L'incidence d'atrophie des canalicules séminifères et d'aspermato-genèse était plus élevée aux doses de 1200 et de 2400 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 1200 mg/kg/jour s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes. Cette étude ne comportait pas de détermination de la dose non toxique. On a estimé que la dose maximale tolérée se situait entre 300 et 600 mg/kg/jour.

## **Rat**

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

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

au moins 50 mg/kg/jour de lansoprazole, tout comme la fréquence de dépistage de substances éosinophiles dans les glandes gastriques, d'hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et d'hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire.

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

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Chez les mâles ayant respectivement reçu la dose de 50 et de 150 mg/kg/jour, le gain de poids corporel a diminué de 7 et de 15 %. La prise d'aliments a diminué chez les animaux des deux sexes traités à raison de 150 mg/kg/jour et chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour du médicament. À la dose de 150 mg/kg/jour, l'activité des enzymes hépatiques responsables du métabolisme des médicaments, notamment l'aminopyrine-N-déméthylase et l'aniline hydroxylase, s'est intensifiée. L'autopsie a permis de constater une atrophie du thymus chez les animaux ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour. Aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour, la diminution du poids du thymus variait entre 21 et 27 % et entre 48 et 49 % respectivement. Le poids du foie a augmenté aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour. Chez les femelles traitées à raison de 150 mg/kg/jour, le poids des surrénales a augmenté. L'examen histologique a relevé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et a également permis d'observer, dans les cellules de l'estomac, une vacuolisation des cellules pariétales et une éosinophilie dans la partie apicale des cellules principales aux doses de 150 mg/kg/jour. L'examen du tissu hépatique au microscope électronique a permis de constater un accroissement du réticulum endoplasmique lisse ainsi qu'une dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales aux doses de 150 mg/kg/jour.

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

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. À la fin de l'étude, le poids corporel des rats et des rates ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour avait diminué de 5 à 6 %. Le traitement n'a eu aucun effet sur les caractéristiques hématologiques, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Le dosage de la triiodothyronine (T<sub>3</sub>), de la thyroxine (T<sub>4</sub>) et de la thyroestimuline (TSH) plasmatiques n'a fait ressortir aucune différence entre les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux

témoins. Chez les femelles ayant reçu des doses d'au moins 15 mg/kg/jour et les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation statistiquement significative du taux de gastrine sérique mesuré 20 heures après l'administration de la dernière dose à la fin de l'étude. À l'autopsie, on a observé un 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 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 quatre, de 13 ou de 26 semaines avant de sacrifier les animaux aux fins d'autopsie. Le groupe témoin recevait une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7. On a ainsi pratiqué l'autopsie de dix rats dans chacun des quatre groupes suivants (animaux sacrifiés immédiatement après les 13 semaines de traitement, animaux sacrifiés après quatre, 13 et 26 semaines de récupération).

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

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

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

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

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

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments, mais il s'est produit une diminution du gain de poids chez les mâles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. À la même dose, une baisse de l'hématocrite et de l'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 deux à 12 ans. Chez les chiens, l'administration a commencé deux semaines après la naissance et s'est poursuivie quatre semaines avant le sevrage, puis pendant sept semaines après le sevrage, soit un total de 13 semaines. On a porté plus d'attention à l'examen de l'estomac, puisque ces études portaient en partie sur l'évaluation du seuil de toxicité des organes cibles, surtout l'estomac des jeunes animaux en comparaison de celui des animaux adultes. Ces études cherchaient également à connaître les autres effets de l'administration du médicament sur les étapes du développement des animaux qui le recevaient à un jeune âge.

Le profil de toxicité chez les animaux préadolescents ne différait pas de celui que l'on constatait chez les adultes, et les doses sans effets observables étaient comparables dans les deux groupes d'âge. Chez les jeunes animaux, la dose initiale moyenne totale de lansoprazole était de 0,87 mg/kg. Par conséquent, la marge d'innocuité, fondée sur la dose sans effets observables de 5 mg/kg/jour chez les deux espèces était d'environ 100 à 150 %, compte tenu des concentrations de lansoprazole sérique seulement (sans les métabolites); cette marge d'innocuité était d'environ 100 à 350 %, compte tenu de la surface corporelle et d'environ 570 % par rapport à la dose clinique.

### **Mutagenicité et carcinogénicité**

#### **Mutagenicité**

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

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

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

L'analyse de tissu gastrique prélevé par biopsie chez des patients ayant reçu des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cadre d'un traitement à court terme n'a pas fait ressortir d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez les animaux étudiés. Cependant, des études à plus long terme portant sur les humains ont montré une légère augmentation de la densité moyenne des cellules ECL, malgré l'absence d'hyperplasie cellulaire dans les tissus examinés au microscope. On a observé des résultats semblables dans les études portant sur le



traitement d'entretien, au cours desquelles les patients ont reçu le lansoprazole pendant des périodes allant jusqu'à 15 mois. Les taux de gastrine sérique ont augmenté significativement par rapport aux valeurs de départ, mais atteignaient un plateau après deux mois de traitement. Un mois suivant l'arrêt du traitement, les taux de gastrine sérique (mesurés chez des sujets à jeun) s'abaissaient aux valeurs de départ. En outre, selon les résultats de biopsies gastriques effectuées dans le cadre d'études sur le traitement à court et à long terme et sur le traitement d'entretien, le lansoprazole n'a aucun effet cliniquement significatif sur la morphologie de la muqueuse gastrique.

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

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

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

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

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

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

### **Atrophie rétinienne**

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

Des cas d'atrophie rétinienne sont survenus seulement chez des rats albinos ayant reçu du lansoprazole continuellement pendant deux ans. On croit que ces changements sont liés aux effets d'un déséquilibre en taurine et de la phototoxicité chez un animal prédisposé. On n'a pas observé de lésion de ce genre chez les autres espèces animales, y compris la souris, le chien et le singe.

### **Reproduction et tératologie**

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

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

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

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

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

Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène.

Une étude de toxicité pour le développement pré- et post-natal a été menée pour évaluer le développement des tissus osseux. Au cours de cette étude, le lansoprazole a été administré par voie orale à des rates à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour du sixième jour de la gestation jusqu'au vingtième jour de la gestation après la naissance. A la dose la plus élevée, une réduction du gain pondéral et une diminution de l'alimentation ont été signalées pendant les périodes de gestation et/ou de lactation. La nécropsie réalisée au vingt-et-unième jour après la naissance a révélé un faible poids absolu du fémur, une réduction de la longueur du fémur et de la longueur cranio-caudale, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur de la plaque épiphysaire du fémur, bien qu'aucun résultat histopathologique évoquant un développement osseux anormal n'ait été observé. Ces changements ont été considérés comme étant secondaires à une suppression de la croissance globale et non comme des effets directs sur le développement osseux.

#### **Données sur la toxicité chez les jeunes animaux**

Lors d'une étude menée chez de jeunes rats, des effets indésirables sur la croissance et le développement des os, sur les valvules cardiaques et sur les tissus reproducteurs des mâles ont été observés lorsque les doses de lansoprazole étaient supérieures à la dose maximale équivalente recommandée chez l'humain.

Une étude de huit semaines portant sur la toxicité de doses orales et comportant une phase de récupération de quatre semaines a été menée chez de jeunes rats qui ont reçu de 40 à 500 mg/kg/jour de lansoprazole (de 1,2 à 12 fois environ la dose quotidienne de 15 mg administrée aux enfants de 1 à 11 ans pesant 30 kg ou moins, d'après l'ASC) entre le 7<sup>e</sup> et le 62<sup>e</sup> jour suivant leur naissance (période équivalant à environ entre la naissance et l'âge de 14 ans chez l'humain).

Les effets observés dans les tissus reproducteurs des mâles (testicules et épидидyme) sont survenus à une dose de 250 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose quotidienne de 15 mg administrée aux enfants de 1 à 11 ans pesant 30 kg ou moins, d'après l'ASC). L'administration de lansoprazole à raison de 500 mg/kg/jour (environ 12 fois la dose quotidienne de 15 mg administrée aux enfants de 1 à 11 ans pesant 30 kg ou moins, d'après l'ASC) a entraîné un épaisissement des parois des valvules cardiaques. Cet épaisissement n'a pas été observé à la dose directement inférieure (250 mg/kg/jour) ou aux autres doses inférieures. Les résultats tendaient à être réversibles après une période de récupération de quatre semaines sans médicament.

Dans une étude de 13 semaines portant sur la toxicité de doses intraveineuses de lansoprazole chez des rats adolescents (dont l'âge équivalait à 12 ans environ chez l'humain), aucun effet sur les valvules cardiaques n'a été observé à des expositions générales comparables à celles atteintes dans l'étude de huit semaines portant sur la toxicité de doses orales chez de jeunes rats (nouveau-nés).

Dans le cadre de l'étude de huit semaines portant sur la toxicité de doses orales de lansoprazole, les doses d'au moins 100 mg/kg/jour ont entraîné un retard de croissance et une altération dans le gain de poids dès le dixième jour suivant la naissance (âge équivalant à celui du nouveau-né humain). À la fin du traitement, les signes du retard de croissance à une dose d'au moins 100 mg/kg/jour comprenaient une réduction du poids corporel (de 14 % à 44 % comparativement à celui du groupe témoin), du poids absolu de plusieurs organes, du poids et de la longueur du fémur et de la longueur cranio-caudale. L'épaississement de la plaque de croissance du fémur a été réduit uniquement chez les mâles et seulement à la dose de 500 mg/kg/jour. Les effets associés au retard de croissance ont perduré jusqu'à la fin de la période de récupération de quatre semaines. Aucune donnée n'a été recueillie sur de plus longues périodes.

Lors d'une étude de suivi de la sensibilité et de la toxicité sur le développement, de jeunes rats (12 rats par groupe de traitement) ont reçu des doses orales de 250 et/ou de 500 mg/kg/jour de lansoprazole pendant quatre ou huit semaines à partir du 7<sup>e</sup> jour (âge équivalant à celui du nouveau-né humain), du 14<sup>e</sup> jour (âge équivalant à 1 an environ chez l'humain) ou du 21<sup>e</sup> jour (âge équivalant à 2 ans environ chez l'humain) suivant leur naissance.

Des signes de toxicité (gain pondéral moyen moins élevé et/ou épaississement des parois des valvules cardiaques) ont été observés dans tous les groupes de jeunes rats. Chez les jeunes rats âgés de 7, 14 et 21 jours ayant reçu 500 mg/kg/jour de lansoprazole pendant quatre semaines, un épaississement des parois des valvules cardiaques est survenu chez 2 animaux sur 12, 5 animaux sur 12 et 0 animal sur 12, respectivement. Chez les jeunes rats âgés de 7, 14 et 21 jours ayant reçu 500 mg/kg/jour de lansoprazole pendant huit semaines, l'épaississement des parois des valvules cardiaques est survenu chez 2 animaux sur 12, 7 animaux sur 12 et 1 animal sur 12, respectivement.

Étant donné le taux de mortalité élevé (9 mâles sur 24 ont été trouvés morts et 15 mâles sur 24 ont été euthanasiés, entre le 18<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour suivant la naissance) dans le groupe recevant une dose de 500 mg/kg/jour à partir du 14<sup>e</sup> jour suivant la naissance, on a mis fin à ce groupe et on l'a remplacé par un groupe recevant une dose de 250 mg/kg/jour. Le nombre de jeunes rats ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour (environ quatre fois l'exposition anticipée au lansoprazole d'après l'ASC chez des enfants âgés de 1 à 11 ans) à partir du 14<sup>e</sup> jour suivant la naissance et qui présentaient un épaississement des parois des valvules cardiaques a été de 2 animaux sur 12 et de 1 animal sur 12, dans les groupes traités pendant 4 semaines et 8 semaines, respectivement. Cet épaississement des parois des valvules cardiaques a été observé dans presque tous les groupes. Les jeunes rats âgés de moins de 21 jours (âge équivalent à 2 ans environ chez l'humain) se sont montrés plus susceptibles de présenter un épaississement des parois des valvules cardiaques.

La pertinence de ces résultats pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans demeure inconnue. Les résultats de cette étude ne sont pas pertinents pour les patients de 12 ans ou plus.

## 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;94:1130-34.
2. Azuumi Y, Saigenji K. The Mechanism of Action of Proton Pump Inhibitors. *Pharma Medica*. 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. (Abstract). *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. *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;30:1323-28.
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;6:773-777.
8. Béïque L, Giguère P, la Porte C, et al. Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents: a systematic review. *HIV Medicine*. 2007;8:335-345.
9. Berg CL, Wolf MM. Zollinger-Ellison syndrome. *Med Clin N Am*. 1991;75:903-921.
10. Bigard MA, Isal JP, Galmiche JP, Ebrard F, Bade JP. Efficacité comparée de l'omeprazole et de la cimetidine dans le traitement de l'ulcère duodénal en poussée évolutive: essai thérapeutique, contrôle multicentrique français. *Gastroenterol Clin Biol*. 1987;11:753-57.
11. Boyd EJS, Johnston DA, Penston JG, Wormsley. Does maintenance therapy keep duodenal ulcer healed? *Lancet*. 1988;1:1324-1327.
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):441-447.
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):833-842.

18. Classen M, Dammann HG, Domschke W, et al. Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcers more rapidly than ranitidine. (Abstract). *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):505-509.
22. Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. *Br Med J*. 1989;298:645-47.
23. Dehn TCB, Shepherd HA, Colin-Jones D, Kettlewell MGW, Carroll NJH. Double-blind comparison of omeprazole (40 mg od) versus cimetidine (400 mg q.d.) in the treatment of symptomatic erosive reflux oesophagitis assessed endoscopically, histologically and by 24-h pH monitoring. *Gut*. 1990;31:509-13.
24. Deveney CW, Deveney KE. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): current diagnosis and treatment. *Surgical Clinicals of North America*. 1987;67(2):411-422.
25. Flamm RK, Beyer J, Tanaka SK, Clement, J. Kill kinetics of antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:719-725.
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):S132-135.
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: 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;116:705-708.
31. Hakanson R, Sundler F. Proposed mechanism of induction of gastric carcinoids: the gastrin hypothesis. *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, 975-998.
33. Harford WV. Profound reduction of gastric acidity: progress in the treatment of peptic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(6):673-75.
34. Harris A, Gummert P, Logan R, Ashworth H, Baron J, Misiewicz J. Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:201-204.
35. Hartzel 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*. 1997;41:2634-2639.

36. Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E, et al. Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double-blind comparative trial. *Br Med J*. 1988;296:89-92.
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;95:903-912.
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. (Abstract). *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;92:265-275.
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 (Abstract), plus final report.
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):490-496.
44. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*. 1987;28(9):1120-27.
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;9:205-208.
46. Kaul B, Peterson H, Erichsen H, et al. 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):188-193.
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 H<sub>2</sub>-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 H<sub>2</sub> blocker resistant esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1991;36:552-557.

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):625-627.
56. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, et al. 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-life Cells, Gastrin Cells and Somatostatin Cells in the Rat Stomach. *Digestion.* 1992;51:125-132.
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;9:417-423.
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. *Scan J Gastroenterol.* 1991;26:248-256.
61. Marks IN, Danilewitz MD, Garisch JAM. A comparison of omeprazole and ranitidine for duodenal ulcer in South African patients: a multiracial study. *Dig Dis Sci.* 1991; 36(10):1395-1400.
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;97:627-636.
63. McArthur KE, Jensen RT, Gardner JD. Treatment of acid-peptic diseases by inhibition of gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-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;38:245-256.
66. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, Gardner JD, Jensen RT, Maton PN. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology.* 1990;98:341-46.
67. Miyajima H. Effects of omeprazole and AG-1749 on intestinal metaplasia induced by x-irradiation in rats. Report No. A-29-1729, 1992.
68. Nagaya H, Satoh H. Possible Mechanisms for (H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-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):1289-1295.
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. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;(4):37:769-774.
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):389-392.



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):211-213.
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;23:1141-46.
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. *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):118-129.
76. Schütze K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7-day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Z Gastroenterol.* 1995;33(11):651-653.
77. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs.* 1994;48:404-430.
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;12:433-438.
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):341-346.
82. Tytgat G. Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(4):359-368.
83. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Helicobacter pylori Infection.* 1993;22:127-139.
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):1179-1186.
85. Valenzuela JE, Berlin RG, Snape WJ, et al. U.S. experience with omeprazole in duodenal ulcer: multicenter double-blind comparative study with ranitidine. *Dig Dis Sci.* 1991;36(6):761-68.
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;33:523-29.
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. 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):83-87.
91. Zeitoun P, Desjars de Keranroué N, Isal JP. Omeprazole versus ranitidine in erosive oesophagitis. Lancet. 1987;2:621-22 (correspondence).
92. Takeda Pharmaceuticals America Inc., Monographie du Produit, PREVACID<sup>®</sup>, Date de Révision : 4 mars 2021, N° de contrôle : 241989.

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

### Pr TARO-LANSOPRAZOLE Capsules de lansoprazole à libération prolongée USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TARO-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 TARO-LANSOPRAZOLE.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Si vous prenez TARO-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 TARO-LANSOPRAZOLE est-il utilisé?

TARO-LANSOPRAZOLE est utilisé pour traiter des affections nécessitant une réduction de la production d'acide gastrique, 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 (par ex., la clarithromycine et l'amoxicilline, qui sont des antibiotiques) afin de traiter un ulcère.**

TARO-LANSOPRAZOLE est également indiqué dans le traitement du RGO érosif et non érosif chez les enfants de 6 à 17 ans.

### **Comment TARO-LANSOPRAZOLE agit-il?**

TARO-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 TARO-LANSOPRAZOLE?**

Ingrédients médicinaux : lansoprazole

Ingrédients non médicinaux: Amidon de maïs, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique d'acrylate d'éthyl, D&C jaune No.10, dioxyde de titane, FD&C bleu No. 1 (capsules à 30 mg seulement), FD&C rouge No 3, FD&C vert No. 3 (capsules à 15 mg seulement), gélatine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre, sphérules de sucre, sucrose et talc.

### **TARO-LANSOPRAZOLE est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

- capsules à 15 mg et à 30 mg.

### **Ne prenez pas TARO-LANSOPRAZOLE si:**

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

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-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 dans l'avenir. Elle peut être un signe d'une maladie plus grave;
- vous présentez une **maladie des reins**;
- vous avez un **cancer de l'estomac**;
- vous avez une **maladie du foie**;
- vous avez des palpitations (rythme cardiaque rapide), des étourdissements, des secousses musculaires, des spasmes, des crampes et des convulsions. Ces symptômes pourraient être des signes de faible taux de magnésium dans l'organisme;
- vous prenez de **l'astémizole<sup>†</sup>, de la terfénadine<sup>†</sup>, du cisapride<sup>†</sup>** (<sup>†</sup> présentement non commercialisé au Canada) **ou du pimozide**;

- vous prenez d'autres médicaments (voir Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TARO-LANSOPRAZOLE);
- vous êtes **enceinte, vous essayez de tomber enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez d'allaiter**;
- vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

#### **Autres mises en garde à connaître**

TARO-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 TARO-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 TARO-LANSOPRAZOLE pendant une période plus longue. Utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons comme TARO-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 B<sub>12</sub> provenant de l'alimentation. Cela peut entraîner une carence en vitamine B<sub>12</sub> dans votre organisme. Parlez-en à votre médecin.

L'utilisation de TARO-LANSOPRAZOLE pendant une longue période, en particulier de plus d'un an, peut entraîner l'apparition d'une masse (polype) dans l'estomac.

**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 TARO-LANSOPRAZOLE :**

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

### Comment prendre TARO-LANSOPRAZOLE :

- Prenez TARO-LANSOPRAZOLE une fois par jour :
  - avant le déjeuner.
- Si votre médecin vous dit de prendre TARO-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.

### Dose habituelle :

La dose recommandée de TARO-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 TARO-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
Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ou œsophagite réfractaire, incluant les cas de syndrome (œsophage) 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'œsophagite par reflux gastro-œsophagien 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,	Dose de départ : 60 mg une fois par jour.  La dose peut être	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	Selon les instructions du médecin

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée
incluant le syndrome de Zollinger-Ellison	augmentée par le médecin.		Si la dose dépasse 120 mg par jour, il faut la fractionner.	
Reflux gastro-oesophagien (RGO)	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	8 semaines au maximum, selon les instructions du médecin.  Si 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)		<b>Enfant de 6 à 11 ans</b> pesant: • 30 kg ou moins: 15 mg • Plus de 30 kg: 30 mg  <b>De 12 à 17 ans:</b> 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 TARO-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 TARO-LANSOPRAZOLE, appelez votre médecin immédiatement.

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

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

Les effets secondaires suivants ont été signalés (chez 1 à 10 % des patients au cours d'études cliniques) : arthralgie (douleur musculaire), éructations (rots), constipation, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, gaz, maux de tête, indigestion, insomnie, nausées, éruptions cutanées, vomissements et faiblesse.

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

Les effets secondaires graves du lansoprazole sont peu fréquents.

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

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 souffriez d'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	
<b>PEU FRÉQUENT*</b> 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 TARO-LANSOPRAZOLE et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à une température se situant entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

**Pour en savoir davantage au sujet de TARO-LANSOPRAZOLE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en appelant au 1-866-840-1340.

Ce feuillet a été rédigé par  
Sun Pharma Canada Inc.  
Brampton, Ontario L6T 1C1

Dernière révision : 1 septembre 2023