

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

P^rTEVA-LANSOPRAZOLE

Capsules à libération prolongée de lansoprazole

Capsules à 15 mg et 30 mg, voie orale

Norme Teva

Inhibiteur de la pompe à protons

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date d'approbation initiale :
Le 2 novembre 2009

Date de révision :
Le 12 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275573

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal	03/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie.....	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Cas particuliers.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques (enfants).....	27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	28
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	30
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit	30
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	32
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	32
9.4 Interactions médicament-médicament	32
9.5 Interactions médicament-aliment.....	36
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	36

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	36
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1 Mode d'action	36
10.2 Pharmacodynamie	36
10.3 Pharmacocinétique	40
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	44
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	44
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	45
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	45
14 ESSAIS CLINIQUES	46
14.1 Études cliniques, par indication	46
14.1.1 Ulcère duodéal.....	46
14.1.2 Éradication de H. pylori en vue de réduire le risqué de récurrence de l'ulcère duodéal	47
14.1.3 Ulcère gastrique	56
14.1.4 Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS.....	58
14.1.5 Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS	59
14.1.6 Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique	61
14.1.7 Œsophagite par reflux gastro-œsophagien	66
14.1.8 États pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison	71
14.2 Études comparatives de biodisponibilité.....	74
15 MICROBIOLOGIE.....	76
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	76
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	89
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT	90

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- ulcère duodéal;
- ulcère gastrique;
- œsophagite par reflux gastro-œsophagien, incluant le syndrome (l'œsophage) de Barrett, et cas réfractaires à un traitement approprié aux antagonistes des récepteurs H₂ 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 8 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-œsophagien symptomatique (RGOs); brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO;
- états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison (*voir [4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)*);
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H pylori*).

L'emploi du lansoprazole en association avec la clarithromycine et l'amoxicilline à titre de trithérapie est indiqué dans le traitement de l'infection à *H. pylori* et de l'ulcère duodéal évolutif. On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodéal (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)*).

1.1 Enfants

Enfants (de 6 à 17 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de TEVA-LANSOPRAZOLE ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

TEVA-LANSOPRAZOLE est indiqué dans le traitement du RGO érosif ou non érosif chez les enfants de 6 à 17 ans. La période de traitement de l'étude clinique n'a pas dépassé 12 semaines.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge. La dose de lansoprazole ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le lansoprazole est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Lorsque le lansoprazole est utilisé pour éradiquer l'infection à *H. pylori* et l'ulcère duodéal actif, les contre-indications à l'amoxicilline et la clarithromycine, telles qu'indiquées dans leurs monographies de produit correspondantes, doivent être prises en compte.
- L'administration concomitante de lansoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée. Voir [9.4 Interaction médicament-médicament](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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-fœtal chez le singe, la souris, le rat et le lapin à des doses qui ont entraîné des concentrations plasmatiques de 2 à 17 fois supérieures aux concentrations sériques que l'on observe chez l'être humain qui reçoit les doses maximales recommandées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie de la clarithromycine).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (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.
- 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.

Ulcère duodéal

- Trithérapie (TEVA-LANSOPRAZOLE/clarithromycine/amoxicilline) : Dans le traitement visant l'éradication de *H. pylori* afin de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal, 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

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

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

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 1 INDICATIONS](#)).
- 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 TEVA-LANSOPRAZOLE une fois par jour, avant le petit déjeuner, pendant une période maximale de 1 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 : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de lansoprazole, à 500 mg de clarithromycine et à 1 000 mg d'amoxicilline, les trois médicaments étant administrés deux fois par jour pendant 7, 10 ou 14 jours ([voir 1 INDICATIONS](#)). 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 LA CLARITHROMYCINE ET DE L'AMOXICILLINE.)

- 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 de lansoprazole en capsules et d'amoxicilline.

Ulcère gastrique

- Chez l'adulte, la posologie orale recommandée est de 15 mg de lansoprazole 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 TEVA-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.
- Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée est de 15 ou à 30 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de huit semaines. On a noté une tendance à de meilleurs taux de cicatrisation (4 et 12 %, dans le cadre de deux études) avec la dose de 30 mg, comparativement à la dose de 15 mg ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS](#)).
- Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée est de 15 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de 12 semaines ([voir 14 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 est de 30 mg de lansoprazole une fois par

jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant quatre à huit semaines ([voir 1 INDICATIONS](#)).

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, l'administration d'une dose de 15 mg de lansoprazole une fois par jour avant le petit déjeuner, s'est révélé efficace dans le cadre d'essais cliniques comparatifs de 12 mois ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Chez l'adulte, la posologie orale recommandée de TEVA-LANSOPRAZOLE dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien cicatrisée s'établit à 15 mg de lansoprazole une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner ([voir 1 INDICATIONS](#)).

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 du lansoprazole varie selon le cas. Il faut ajuster la posologie en fonction des besoins particuliers de chaque patient et poursuivre le traitement aussi longtemps que c'est indiqué d'un point de vue clinique.
- Chez l'adulte, la dose de départ orale recommandée est de 60 mg une fois par jour. Des doses allant jusqu'à 180 mg 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 par le lansoprazole pendant plus de 12 ans ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES, États pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison](#)).

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

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

Reflux gastro-œsophagien (RGO) chez l'enfant (œsophagite érosive ou 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 : 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 : La posologie approuvée chez l'adulte peut être utilisée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

- La dose quotidienne de TEVA-LANSOPRAZOLE ne doit pas excéder 30 mg (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)*).

Patients atteints d'insuffisance rénale

- Aucune modification de la posologie de TEVA-LANSOPRAZOLE n'est nécessaire (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)*).

Personnes âgées

- La dose quotidienne de lansoprazole ne doit pas excéder 30 mg (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

4.4 Administration

TEVA-LANSOPRAZOLE (capsules à libération prolongée de 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. LES CAPSULES TEVA-LANSOPRAZOLE NE DOIVENT PAS ÊTRE CROQUÉES, NI ÉCRASÉES, NI BRISÉES, NI COUPÉES.

Autres modes d'administration

Les capsules à libération prolongée TEVA-LANSOPRAZOLE ne doivent pas être ouvertes. Aucune étude n'a été menée sur le fait de saupoudrer le contenu des capsules sur de la purée de pomme ou de le mélanger à de l'eau ou du jus. Seuls les patients capables d'avaler les capsules intactes doivent prendre ce médicament.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

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 fraction non absorbée et surveiller étroitement l'état du patient. Le lansoprazole

n'est pas éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse. Dans un cas de surdosage signalé, le patient avait consommé 600 mg de lansoprazole sans présenter d'effets indésirables.

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération prolongée / 15 mg, 30 mg	<i>Contenu de la capsule</i> – carbonate de magnésium, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de titane, hypromellose, sphères de sucre, talc; <i>Enveloppe de la capsule</i> – bleu brillant (FD&C bleu n° 1), dioxyde de titane, érythrosine (FD&C rouge n° 3), gélatine, jaune soleil (FD&C jaune n° 6), vert solide FCF (FD&C vert n° 3); <i>Composantes de l'encre à imprimer</i> – dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde de sodium, polyvidone et propylèneglycol.

TEVA-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) se présente sous forme de capsules à libération prolongée pour administration par voie orale. L'ingrédient actif des capsules à libération prolongée, le lansoprazole, se présente sous forme de granules entérosolubles. Les capsules sont offertes en deux teneurs : 15 mg ou 30 mg de lansoprazole par capsule.

TEVA-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) est offert en capsules de **15 mg**, roses et vertes, opaques, portant l'inscription « N » d'un côté et « 15 » de l'autre. Remplies de granules à libération prolongée blanc cassé à beige, les capsules sont offertes en flacons de 30 et 100.

Les capsules de **30 mg** sont roses et noires, opaques et portent l'inscription « N » d'un côté et « 30 » de l'autre. Remplies de granules à libération prolongée blanc cassé à beige, les capsules sont offertes en flacons de 30 et 100.

Liste des ingrédients non médicinaux

En plus du lansoprazole, les capsules à libération prolongée renferment les ingrédients inactifs suivants : *contenu de la capsule* – carbonate de magnésium, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de titane, hypromellose, sphères de sucre, talc; *enveloppe de la capsule* – bleu brillant (FD&C bleu n° 1), dioxyde de titane, érythrosine (FD&C rouge n° 3), gélatine, jaune soleil (FD&C jaune n° 6), vert solide FCF (FD&C vert n° 3); *composantes de l'encre à imprimer* – dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde de sodium, polyvidone et propylèneglycol.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.](#)

Généralités

Cancer de l'estomac : L'obtention d'une réponse symptomatique à la suite de l'administration de TEVA-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 *Salmonella*, 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.

Traitement concomitant par 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

Éradication et observance de l'infection à H. pylori : 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

L'analyse de tissus gastriques prélevés par biopsie chez des patients ayant reçu des IPP 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 menées à plus long terme chez l'être 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 sériques ont augmenté significativement par rapport aux valeurs de départ, mais ils ont atteint un plateau après 2 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.

Le dexlansoprazole a montré un potentiel génotoxique et cancérigène chez les animaux de laboratoire. Pour plus de détails, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

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 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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 [2 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 ou au nelfinavir (voir la monographie des produits suivants : l'atazanavir et le nelfinavir). Si l'administration concomitante de 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 TEVA-LANSOPRAZOLE ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de l'atazanavir).

Saquinavir : Il faut faire preuve de prudence lorsque le 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).

Systeme 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 secondaires graves de l'hypomagnésémie comprennent la tétanie, les arythmies et les convulsions. L'hypomagnésémie peut mener à une hypocalcémie et/ou à une hypokaliémie (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit](#)). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité une substitution du magnésium et l'arrêt du traitement par 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 [8 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).

Appareil digestif

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

L'usage prolongé du lansoprazole est associé à un risque accru d'apparition de polypes des glandes fundiques (*voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit](#)*). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Le traitement par un IPP doit être à la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée.

Appareil génito-urinaire

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

Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez 1 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 1 an.

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 de plus amples détails, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogène](#).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour aux patients atteints 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.

Système 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.

Effets indésirables cutanés graves (EICG) : De telles réactions, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème polymorphe ont été signalés en association avec l'emploi d'IPP. Il faut arrêter la prise de lansoprazole dès les premiers signes ou symptômes d'EICG ou d'autres signes d'hypersensibilité et envisager une évaluation plus approfondie. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et avisés de surveiller de près les réactions cutanées (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit](#)).

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 TEVA-LANSOPRAZOLE. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit](#)).

Surveillance et analyses 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 le lansoprazole doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

Appareil locomoteur

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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction visuelle

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 capsules de lansoprazole ne laisse présager de toxicité oculaire liée à la prise du médicament chez l'être 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 5 ans) semblent négligeables.

L'atrophie rétinienne observée chez le rat albinos est considérée comme un effet propre à cette espèce et peu pertinent chez l'humain. Pour de plus amples détails, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Fonction rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-LANSOPRAZOLE chez l'insuffisant rénal ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie](#) et [10 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.

Peau

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#).

Emploi chez la femme

Plus de 4 000 femmes ont fait l'objet d'un traitement par le lansoprazole. Les taux de cicatrisation des ulcères, de même que la fréquence des effets indésirables, étaient comparables chez les deux sexes.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Femmes enceintes

Les études de reproduction menées chez 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 chez des lapines gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune malformation fœtale ni aucun effet toxique sur le développement des fœtus et des nouveau-nés nourris du lait de leur mère en lien avec l'utilisation du lansoprazole. Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène.

Chez la lapine, l'administration de doses supérieures à 10 mg/kg/jour a toutefois occasionné des cas de toxicité chez les mères et une augmentation significative de la mortalité chez les fœtus. On a également relevé des cas de toxicité chez des rates ayant reçu des doses supérieures à 100 mg/kg/jour ainsi qu'une légère réduction de la survie et du poids de leurs ratons ([voir Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

L'emploi du lansoprazole chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études bien conçues ou comportant une comparaison appropriée. Par conséquent, on doit employer TEVA-LANSOPRAZOLE avec prudence chez la femme enceinte et seulement si les bienfaits éventuels l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

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 ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Chez le rat, le lansoprazole ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ignore cependant si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel chez l'être humain. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut faire preuve de prudence. 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.

7.1.3 Enfants

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 des 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 de moins de 6 ans.

D'après les études de toxicité sur le développement, l'exposition au lansoprazole des jeunes rats à partir du 7^e, du 14^e et du 21^e 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 [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.

7.1.4 Personnes âgées

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 (> 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

Chez le patient âgé, les taux de cicatrisation des ulcères se comparent aux taux observés chez les patients plus jeunes. La fréquence des effets secondaires et des résultats anormaux des épreuves de laboratoire est également semblable dans tous les groupes d'âge. Le schéma posologique initial n'a pas besoin d'être modifié chez les patients âgés mais, à moins qu'une suppression supplémentaire de la sécrétion d'acide gastrique ne s'impose, on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez au moins 1 % des sujets) rapportés chez les patients adultes traités par le lansoprazole dans les études comparatives avec un placebo ou un autre médicament actif étaient les céphalées, la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées et les étourdissements. Le profil des effets indésirables observés chez les patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) était semblable à celui des adultes.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique.

Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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 [**8 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.

Capsules à libération prolongée de lansoprazole : Les effets secondaires 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 à court terme 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 – Fréquence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives à court terme avec témoins placebos (base de données de Takeda* sur l'innocuité)

Système ou appareil/Effet indésirable [†]	Lansoprazole [‡] (N = 817), N (%)	Placebo (N = 254), N (%)
Organisme entier		
Céphalées	63 (7,7)	31 (12,2)
Douleur abdominale	19 (2,3)	3 (1,2)
Appareil digestif		
Diarrhée	29 (3,5)	6 (2,4)
Nausées	9 (1,1)	5 (2,0)
Vomissements	7 (0,9)	3 (1,2)
Anomalies de la fonction hépatique	2 (0,2)	3 (1,2)
Système nerveux		
Étourdissements	8 (1,0)	2 (0,8)

* Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

† Les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients ayant pris l'un des traitements sont inclus.

‡ Doses de 15 mg, de 30 mg et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4-8 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 secondaire pendant le traitement chez 715 patients sur 1 359 (52,6 %) ayant reçu le lansoprazole; 276 patients sur ces 1 359 (20,3 %) ont eu au moins un effet secondaire 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 secondaire pendant le traitement; 56 patients sur ces 254 (22,0 %) ont eu au moins un effet secondaire considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

Les effets secondaires 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 secondaires le plus souvent signalés dans le cadre des études à court terme menées en Asie étaient des anomalies non précisées des résultats d'épreuves de laboratoire (7,3 %), l'éosinophilie (1,0 %) et l'élévation du taux d'alanine-aminotransférase (ALT) (1,0 %).

Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études à court terme contrôlées par un autre médicament (base de données de Takeda sur l'innocuité)

Système ou appareil/ Effet indésirable*	Lansoprazole [†] (N = 647), N (%)	Ranitidine (N = 393), N (%)
Organisme entier		
Céphalées	26 (4,0)	14 (3,6)
Douleur abdominale	8 (1,2)	3 (0,8)
Appareil digestif		
Diarrhée	27 (4,2)	8 (2,0)
Nausées	7 (1,1)	4 (1,0)
Système nerveux		
Étourdissements	8 (1,2)	3 (0,8)
Peau et annexes		
Éruptions cutanées	7 (1,1)	1 (0,3)

* Les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients ayant pris l'un des traitements sont inclus.

† Doses de 15 mg, 30 mg et 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 5 et 6, respectivement).

Tableau 4 – Effets indésirables le plus fréquemment signalés* et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre des principales études sur la cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS, par groupe de traitement et par dose[†]

Système ou appareil / terminologie COSTART	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 235) % (n)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 231) % (n)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N = 235) % (n)
Total des patients			
Ensemble des effets	43 % (102)	52 % (120)	47 % (110)
Organisme entier			
Douleurs abdominales	3 % (7)	5 % (11)	7 % (17)
Appareil digestif			

Système ou appareil / terminologie COSTART	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (N = 235) % (n)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (N = 231) % (n)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N = 235) % (n)
Diarrhée	11 % (25)	9 % (21)	8 % (19)
Appareil respiratoire			
Pharyngite	6 % (13)	6 % (13)	7 % (17)

* Effets signalés par ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

† Traitement d'une durée de 8 semaines.

Tableau 5 – Effets indésirables le plus fréquemment signalés* et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre 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	Lansoprazole 15 mg 1 f.p.j. (n = 136) % (n)	Lansoprazole 30 mg 1 f.p.j. (n = 132) % (n)	Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j. (n = 134) % (n)	Placebo (N = 133) % (n)
Organisme entier				
Douleurs abdominales	7 % (9)	6 % (8)	10 % (14)	7 % (9)
Appareil digestif				
Diarrhée	10 % (14)	13 % (17)	25 % (33) ^{‡,§,¶}	7 % (9)
Nausées	1 % (2)	5 % (6)	6 % (8)	5 % (6)
Appareil respiratoire				
Pharyngite	7 % (10)	9 % (12) [‡]	9 % (12)	3 % (4)
Sinusite	5 % (7)	6 % (8)	2 % (3)	2 % (3)
Appareil génito-urinaire				
Infection des voies urinaires	4 % (6)	1 % (1)	7 % (9) [¶]	2 % (2)

* Effets signalés par ≥ 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement.

† Traitement d'une durée de 12 semaines.

‡ Différence statistiquement significative comparativement au placebo ($p \leq 0,05$).

§ Différence statistiquement significative comparativement à 15 mg 1 f.p.j. ($p \leq 0,05$).

¶ Différence statistiquement significative comparativement à 30 mg 1 f.p.j. ($p \leq 0,05$).

Études sur le reflux gastro-œsophagien (RGO)

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) rapportés dans les études comparatives avec placebo menées aux États-Unis et considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement qui sont 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 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	Lansoprazole* N = 249 % (n)	Placebo N = 71 % (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	28,5 (71) [†]	16,9 (12)
Organisme entier		
Céphalées	7,6 (19)	7,0 (5)
Douleur abdominale	6,0 (15)	1,4 (1)
Appareil digestif		
Diarrhée	5,2 (13)	2,8 (2)

[†] Différence statistiquement significative par rapport au placebo à $p = 0,05$.

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

Les effets indésirables le plus souvent signalés (fréquence $\geq 5\%$ 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 %). Chez les patients ayant pris le placebo, ces effets étaient les céphalées (9,9 %) et la pharyngite (9,9 %). L'évaluation des effets secondaires liés au traitement n'a pas fait ressortir de différence significative sur le plan clinique ou statistique entre les manifestations observées chez les patients sous lansoprazole et celles observées chez les patients sous placebo.

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) rapportés dans les études comparatives avec placebo menées aux États-Unis et considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement qui sont 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* 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	Lansoprazole 15 et 30 mg 1 f.p.j. (N = 572) % (n)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N = 283) % (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	16 (91)	16 (91)
Organisme entier		
Douleurs abdominales	5 (29) [†]	2 (5)
Appareil digestif		
Diarrhée	4 (23)	6 (18)

- * Effets signalés par $\geq 5\%$ des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement.
- † Doses de 15 et de 30 mg 1 f.p.j. pendant 8 semaines.
- ‡ Différence statistiquement significative comparativement à la ranitidine ($p \leq 0,05$).

Les effets indésirables le plus souvent signalés (fréquence $\geq 5\%$ 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 secondaires spécifiques liés au traitement.

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 secondaire grave n'a été signalé fréquemment (fréquence $\geq 2,0\%$) pendant le traitement ou n'a été considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

Tableau 8 – Effets indésirables survenus entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie* chez $\geq 2\%$ des patients ayant reçu un placebo ou le lansoprazole dans les études sur le traitement d'entretien

	Lansoprazole	Placebo
Exposition moyenne (jours)	cumulative N = 386 (267,5)	cumulative N = 236 (105,4)
Système ou appareil/terminologie COSTART	% (n)	% (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	70,5 (272)	39,4 (93)
Organisme entier		
Douleur abdominale	5,2 (20)	3,0 (7)
Lésion accidentelle	5,4 (21)	2,1 (5)
Dorsalgie	3,1 (12)	4,2 (10)
Douleurs à la poitrine	2,3 (9)	0,8 (2)
Syndrome grippal	7,3 (28)	3,8 (9)
Céphalées	11,4 (44)	6,4 (15)
Infection	2,1 (8)	1,3 (3)
Douleurs	2,6 (10)	0,8 (2)

	Lansoprazole	Placebo
Appareil digestif		
Diarrhée	9,8 (38)	5,5 (13)
Anomalies gastro-intestinales (polypes)	4,4 (17)	0,8 (2)
Nausées	2,8 (11)	1,3 (3)
Troubles dentaires	2,1 (8)	0,4 (1)
Vomissements	3,4 (13)	0,4 (1)
Appareil locomoteur		
Arthralgie	4,4 (17)	1,3 (3)
Myalgie	2,1 (8)	1,3 (3)
Système nerveux		
Étourdissements	2,8 (11)	0,4 (1)
Appareil respiratoire		
Bronchite	3,1 (12)	1,3 (3)
Augmentation de la toux	2,3 (9)	0
Pharyngite	17,1 (66)	9,3 (22)
Rhinite	5,7 (22)	1,3 (3)
Sinusite	6,5 (25)	2,5 (6)
Peau et annexes cutanées		
Éruptions cutanées	4,7 (18)	3,0 (7)
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	4,1 (16)	2,5 (6)

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

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 10, par système ou appareil et par groupe de traitement.

Tableau 9 – Effets indésirables liés au traitement et signalés par ≥ 2 % des patients traités par des AR-H₂ ou par le lansoprazole à long terme, dans le cadre d'études européennes de phases II/III sur des AR-H₂, contrôlées

Système ou appareil/terminologie COSTART	Lansoprazole (N = 263) % (n)	AR-H ₂ (N = 161) % (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	49,8 (131)	46,6 (75)

Système ou appareil/terminologie COSTART	Lansoprazole (N = 263) % (n)	AR-H₂ (N = 161) % (n)
Organisme entier		
Douleur abdominale	3,0 (8)	3,7 (6)
Dorsalgie	2,3 (6)	0,6 (1)
Lésion accidentelle	1,5 (4)	2,5 (4)
Infection	1,1 (3)	3,1 (5)
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	1,9 (5)	2,5 (4)
Appareil digestif		
Diarrhée	9,1 (24)	4,3 (7)
Gastrite	5,3 (14)	1,2 (2)
Constipation	2,7 (7)	2,5 (4)
Vomissements	1,9 (5)	3,1 (5)
Dyspepsie	1,1 (3)	3,1 (5)
Appareil locomoteur		
Arthralgie	1,9 (5)	2,5 (4)
Système nerveux		
Étourdissements	1,9 (5)	2,5 (4)
Appareil respiratoire		
Troubles respiratoires	2,3 (6)	3,1 (5)
Augmentation de la toux	1,1 (3)	2,5 (4)

Les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients recevant un traitement par le 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 %), flatulence (1,3 %), céphalées (1,1 %), constipation (1,0 %) et nausées (1,0 %). La fréquence des effets secondaires signalés dans la phase initiale des études ouvertes menées en Europe était comparable à celle qui a été observée dans les études comparatives; cependant, la fréquence globale dans la phase initiale des études ouvertes était inférieure à celle qui a été observée dans les études

comparatives avec les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (27,5 % contre 49,8 %, respectivement).

Comprimés de lansoprazole à libération prolongée : Le Tableau 10 présente les effets indésirables observés dans deux études de bioéquivalence menées chez des volontaires en bonne santé.

Comme le montre le Tableau 10, la fréquence des effets indésirables observés avec les comprimés de lansoprazole oraux à libération prolongée à 15 mg (8 %) et celle des effets observés avec le produit de référence — capsules de lansoprazole à libération prolongée à 15 mg — (3 %) étaient comparables.

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

Tableau 10 – Résumé des effets indésirables par schéma posologique, par effet indésirable (terminologie COSTART), par nombre et pourcentage de sujets et par fréquence

Système ou appareil/terminologie COSTART	Lansoprazole à 15 mg en comprimés à libération prolongée (N = 60) % (n)	Lansoprazole à 15 mg en capsules à libération prolongée (N = 60) % (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	8 (5)	3 (2)
Organisme entier		
Céphalées	7 (4)	3 (2)
Appareil digestif		
Nausées	3 (2)	2 (1)
Appareil respiratoire		
Épistaxis	2 (1)	--

Système ou appareil/terminologie COSTART	PREVACID® FasTab à 30 mg (N = 60) % (n)	PREVACID® à 30 mg (N = 60) % (n)
Total des patients		
Ensemble des effets	0 (0)	2 (1)
Système hématologique et lymphatique		
Hyperlipidémie	s.o.	2 (1)

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques (enfants)

Le tableau des effets secondaires chez les enfants ressemble à celui des adultes qui prennent le lansoprazole. Les effets secondaires le plus souvent signalés (chez 2 patients ou plus) en relation avec le traitement (n = 66) étaient la constipation (5 %) et les céphalées (3 %). Dans cette étude clinique réalisée aux États-Unis, on n'a observé aucun effet secondaire chez les enfants que l'on n'avait pas déjà observé chez les adultes.

Les effets secondaires 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 3 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 8,5 ans a présenté des bouffées de chaleur modérées et une hypertension artérielle après avoir reçu 17,7 mg/m² de lansoprazole pendant cinq jours. Toutefois, on n'a pas noté les valeurs de la tension artérielle. D'après le chercheur, ces effets étaient possiblement liés au médicament à l'étude. On a donc cessé l'administration du médicament, et les symptômes ont disparu. Cette enfant a présenté les mêmes effets secondaires par la suite, lorsqu'on l'a traitée par la ranitidine.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets secondaires additionnels suivants (classés par système ou appareil) ont été signalés chez moins de 1 % des patients ou sujets ayant pris part à des études nationales ou internationales, ou encore 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 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit](#)).

Organisme entier : augmentation du 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 vasculaire cérébral/infarctus cérébral, hypertension/hypotension artérielle, migraines, infarctus du myocarde, palpitations, choc (insuffisance circulatoire), syncope, tachycardie, vasodilatation.

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

Système endocrinien : diabète sucré, goitre, hypothyroïdie.

Systèmes hématologique

et lymphatique* : anémie, hémolyse, lymphadénopathie.

Troubles du métabolisme

et de la 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, vertiges.

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, éruptions fixes, anomalies de la pilosité, éruptions maculopapuleuses, 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, xérophtalmie, troubles auriculaires, douleurs oculaires, troubles ophtalmologiques, otite moyenne, parosmie, photophobie, dégénérescence rétinienne, perte du goût, altération du goût, acouphènes, lacune du champ visuel.

Appareil

génito-urinaire : menstruations irrégulières, 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 urétrales, pollakiurie, troubles de la miction, mictions impérieuses, vaginite.

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les modifications suivantes des résultats d'épreuves de laboratoire ont également été considérées comme des effets secondaires du lansoprazole : anomalies de la fonction hépatique, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (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. Des résultats anormaux des analyses d'urine ont également été signalés, notamment : 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 d'AST et d'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 3 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les effets secondaires 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, colite microscopique, hépatotoxicité, pancréatite, polypes des glandes fundiques†, vomissements.

Troubles oculaires : amblyopie, vision floue.

Systèmes hématologique et lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique thrombotique.

Troubles du système

- Immunitaire : lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)†, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) (dont certains cas ont entraîné le décès), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (dont certains cas ont entraîné le décès), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).
- Métabolisme et nutrition : hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie* et hypokaliémie*.
- Appareil locomoteur : myosite, ostéoporose et fractures associées à l'ostéoporose.
- Peau et annexes cutanées** : éruptions cutanées, prurit, réactions dermatologiques graves, y compris le lupus érythémateux cutané.
- Organes des sens : troubles de l'élocution.
- Appareil génito-urinaire : néphrite interstitielle (pouvant évoluer vers une insuffisance rénale), rétention urinaire.

* Pourrait être liée à la présence d'hypomagnésémie.

† Pour plus d'information, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

** Fait également référence aux troubles du système immunitaire

Par suite de l'exposition d'environ 240 millions de patients, à l'échelle mondiale (dans le cadre à la fois de la pharmacovigilance postcommercialisation et des études cliniques), au lansoprazole, les effets secondaires 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 graves, et tous deux sont issus de déclarations étrangères ne comportant que très peu de détails. Parmi les 67 cas de « vue trouble » qui ont été signalés, 10 ont été jugés comme étant graves et pourraient être associés à une névrite ou à une neuropathie optiques, qu'on croit ou non liées à la prise du médicament. Dans 2 de ces 10 cas, l'un des ophtalmologistes qui les ont évalués a évoqué 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le lansoprazole est métabolisé par le cytochrome P₄₅₀, plus précisément par les isoenzymes CYP3A et 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 cytochrome P₄₅₀, comme la warfarine, l'antipyrine, l'indométacine, l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, la phénytoïne, la prednisone, les antiacides (Maalox® et Riopan®), le diazépam, la clarithromycine, le propranolol, l'amoxicilline ou la terfénadine. Ces produits sont métabolisés par diverses isoenzymes du cytochrome P₄₅₀, notamment le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP3A.

Médicaments inhibant ou induisant l'activité de l'isoenzyme CYP2C19 : Les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, sont susceptibles de faire augmenter l'exposition générale au lansoprazole. Les inducteurs du CYP2C19 peuvent réduire l'exposition générale au lansoprazole.

Médicaments dont l'absorption dépend du Ph : L'emploi du lansoprazole occasionne une inhibition importante et de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique; aussi, ce produit pourrait perturber 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).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 11 – Interactions médicament-médicament avec les capsules à libération retardée de lansoprazole établies ou potentielles

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments antirétroviraux	C	↓ rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	<p>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux.</p> <p>Rilpivirine L'administration concomitante de lansoprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Atazanavir L'administration concomitante de lansoprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole</p>

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>(20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de l'atazanavir).</p> <p>Nelfinavir L'administration concomitante de lansoprazole et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie du nelfinavir).</p> <p>Saquinavir La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de lansoprazole et de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au saquinavir (voir la monographie 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_{max} de 75 %.</p>
Clopidogrel	EC	Aucun effet cliniquement important	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.

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
CYP₄₅₀			
Méthotrexate	C, EC	Aucun effet cliniquement important	<p>Des rapports de cas, des résultats d'études de pharmacocinétique populationnelles publiés et des analyses rétrospectives portent à croire que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques attribuables au méthotrexate. Cependant, aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses entre le méthotrexate administré à forte dose en concomitance avec des IPP n'a été menée.</p> <p>Dans une étude de pharmacocinétique ouverte avec groupe unique d'une durée de 8 jours menée chez 28 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (qui devaient prendre des doses hebdomadaires de 7,5 à 15 mg de méthotrexate pour un traitement de longue durée), l'administration pendant 7 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.</p> <p>Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec le méthotrexate administré à fortes doses n'a été menée (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Traitement concomitant par le méthotrexate</i>).</p>
Sucralfate	EC	Lansoprazole : ASC ↓, C _{max} ↓	<p>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 (<i>voir 10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides</i>).</p>

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Tacrolimus	C	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 par le 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 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	C, EC	↑ RIN et temps de Quick	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 Quick (TQ). Cependant, on a signalé des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du TQ chez des patients qui avaient reçu des IPP, y compris le lansoprazole, avec de la warfarine. Une augmentation du RIN et du TQ 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 TQ.

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

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

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

Emploi concomitant d'antiacides

L'administration concomitante de lansoprazole et de Maalox® (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) ou de Riopan® (magaldrate) s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du lansoprazole. On peut utiliser des antiacides en même temps que le lansoprazole, au besoin. S'il faut administrer du sucralfate pendant le traitement par le lansoprazole, on doit prendre TEVA-LANSOPRAZOLE au moins 30 minutes avant le sucralfate (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec](#)

[des antiacides](#)). Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'antiacides et de lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a pas influé sur l'effet de ce dernier.

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments fait diminuer la concentration plasmatique maximale 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. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-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 le lansoprazole doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA afin de permettre au taux de CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le lansoprazole appartient à une classe de composés dotés de propriétés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne possèdent aucune propriété anticholinergique ou antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, mais qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique de l'H⁺, K⁺-ATPase située sur la partie 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. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète donc pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

10.2 Pharmacodynamie

Chez le sujet sain, l'administration de doses uniques ou 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 aussi 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.

L'analyse des résultats d'études de pharmacologie clinique dans lesquelles les patients ont reçu diverses doses de lansoprazole en capsules à libération prolongée a permis de cerner la relation entre la dose et l'effet. De façon générale, la sécrétion moyenne d'acide gastrique diminue au fur et à mesure que la dose passe de 7,5 mg à 30 mg, tandis que la période moyenne durant laquelle le pH gastrique demeure supérieur à 4 s'allonge.

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

Propriétés pharmacodynamiques

Activité antisécrétoire : La prise orale de lansoprazole entraîne 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 > 3 et > 4. L'emploi du lansoprazole fait aussi diminuer significativement 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 d'acide normalement déclenchée par l'insuline.

Dans le cadre d'une étude croisée comparant le lansoprazole à 15 et à 30 mg avec l'oméprazole à 20 mg administré pendant cinq jours, on a observé les effets suivants sur le pH gastrique, lesquels étaient consécutifs à la prise du lansoprazole (Tableau 12).

Tableau 12 – Effets antisécrétoires moyens consécutifs à l’administration de doses multiples de lansoprazole (une dose par jour)

Paramètre	Valeur de départ	Lansoprazole 15 mg	Lansoprazole 30 mg	Oméprazole 20 mg
pH moyen sur 24 heures	2,05	4,03 ⁺	4,91*	4,16 ⁺
pH nocturne moyen	1,91	3,01 ⁺	3,80*	3,04 ⁺
Pourcentage de temps passé à pH gastrique > 3	18	59 ⁺	72*	61 ⁺
Pourcentage de temps passé à pH gastrique > 4	12	49 ⁺	66*	51 ⁺

Remarque : Un pH intragastrique > 4 correspond à une réduction de 99 % de l’acidité gastrique.

* $p < 0,05$ comparativement aux valeurs de départ, au lansoprazole à 15 mg et à l’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 2 à 3 heures, et celle de l’oméprazole à 20 mg, en 3 à 4 heures. Après l’administration de plusieurs doses quotidiennes, 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 administré une fois, deux fois et trois fois par jour (Tableau 13).

Tableau 13 – Effets antisécrétoires moyens après 5 jours d’administration de lansoprazole 2 f.p.j. et 3 f.p.j.

Paramètre	30 mg 1 f.p.j.	15 mg 2 f.p.j.	30 mg 2 f.p.j.	30 mg 3 f.p.j.
Période de pH supérieur à 5 (en %)	4	4	59 ⁺	77*
	3	7		
Période de pH supérieur à 6 (en %)	2	2	28	45*

+ ($p < 0.05$) comparativement au lansoprazole à 30 mg une fois par jour.

* ($p < 0.05$) comparativement au lansoprazole à 30 mg une fois par jour, 15 mg 2 f.p.j. et 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 significativement altéré le débit sanguin dans la muqueuse fundique. Toutefois, à cause de l’effet physiologique normal attribuable à l’inhibition de la sécrétion d’acide, on a observé une diminution de 17 % du débit sanguin au niveau de l’antre, du pylore et du bulbe duodénal. Le lansoprazole n’a pas

significativement modifié la vidange gastrique des liquides, mais a ralenti significativement la vidange des solides digestibles. Il n'a eu aucun effet sur la motilité de l'œsophage ni sur le tonus du sphincter œsophagien inférieur. Il a toutefois augmenté le taux de peptinogène sérique et a diminué l'activité de la pepsine chez le sujet à jeun, non soumis à une stimulation, ainsi que chez les patients ayant pris des aliments ou reçu une injection d'insuline. Chez la personne atteinte d'ulcère gastrique, on a associé l'augmentation du pH gastrique à celle du nombre de bactéries réductrices des nitrates et à la hausse de la concentration des nitrites dans le suc gastrique; cependant, on n'a observé aucune élévation significative de la concentration des nitrosamines.

Effets sur les cellules ECL et formation de carcinoïdes : Le lansoprazole a provoqué une hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (*enterochromaffin-like* [ECL]) de l'estomac ainsi que de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On a postulé que le mécanisme responsable de l'hyperplasie des cellules ECL et de la formation de carcinoïdes gastriques reposait sur l'hypergastrinémie secondaire à une hypochlorhydrie prolongée et soutenue, comme celle consécutive à l'administration de fortes doses de ranitidine ou d'oméprazole, ou à une intervention chirurgicale.

L'analyse de tissus du corps de l'estomac prélevés par biopsie chez plus de 300 patients traités continuellement par le lansoprazole pendant 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 d'obtenir des données couvrant une plus longue période de traitement avant de pouvoir écarter l'éventualité que le traitement au long cours par le lansoprazole 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 de traitement. Cette augmentation était liée à la dose administrée. Le taux médian de gastrine sérique mesuré chez plus de 2 100 patients ayant reçu de 15 à 60 mg de lansoprazole sont demeurés dans l'intervalle normal et ont généralement augmenté par un facteur de 1,5 à 2. Les taux de gastrine sont revenus aux valeurs initiales dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Effets endocriniens : D'après les résultats d'études d'une durée allant jusqu'à 1 an, réalisées chez l'humain, le lansoprazole n'a eu aucun effet endocrinien significatif sur le plan clinique. Les hormones à l'étude étaient la testostérone, l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), le sulfate de déshydroépiandrostérone (DHEA-S), la prolactine, le cortisol, l'œstradiol, l'insuline, l'aldostérone, la parathormone, le glucagon, la thyroïdostimuline (TSH), la triiodothyronine (T₃), la thyroxine (T₄) et l'hormone somatotrope (STH). Des doses de 15 à 60 mg de lansoprazole administrées par voie orale pendant un maximum d'une année n'ont produit aucun effet cliniquement significatif sur la fonction sexuelle. En outre, le traitement de 2 à 8 semaines par la prise orale de doses allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet clinique significatif sur le fonctionnement de la glande thyroïde.

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 2 à 8 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 (> 7 000) traités dans les études cliniques de phases I à III menées à l'échelle mondiale. Aucun cas de toxicité oculaire n'a été signalé parmi les 63 patients qui ont subi un examen complet des yeux au commencement de l'étude, reçu jusqu'à 180 mg/jour de lansoprazole, et fait l'objet d'un suivi jusqu'à 68 mois.

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 14 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole en capsules à libération prolongée chez les patients en santé : données regroupées tirées d'études de phase I

	C_{max}* (ng/mL)	t_{max} (h)	t_½ (h)	ASC* (ng•h/mL)	CL** L/h	Vd*** L
Moyenne (% CV)	824 (50,81) n = 515	1,68 (47,71) n = 345	1,53 (65,92) n = 285	2133 (84,28) n = 513	31 ± 8	29 ± 4

* Normalisée à la dose de 30 mg.

† N = Nombre de doses administrées par paramètre étudié.

** CL/F corporelle totale

*** Vd/F

Tableau 15 – Valeur des paramètres pharmacocinétiques moyens ± ÉT du lansoprazole chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (étude n° M97-808)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_½ (h)[‡]	ASC_{0-∞} (ng•h/mL)
15 mg* moyenne	790,9 ± 435,4	1,5 ± 0,7	0,68 ± 0,21	1 707 ± 1 689
30 mg* moyenne	898,5 ± 437,7	1,7 ± 0,7	0,71 ± 0,22	1 883 ± 1 159

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.

‡ Moyenne harmonique ± pseudo-écart type.

Tableau 16 – Valeur des paramètres pharmacocinétiques moyens \pm ÉT du lansoprazole chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (Numéro de l'étude: M97-640)

	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h) [‡]	$ASC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)
15 mg* moyenne	414,8 \pm 215,5	1,6 \pm 0,7	0,84 \pm 0,26	1 017 \pm 1 737
30 mg* moyenne	1 005 \pm 604,9	1,7 \pm 0,7	0,95 \pm 0,31	2 490 \pm 2 522

[‡] Moyenne harmonique \pm pseudo-écart type.

TEVA-LANSOPRAZOLE renferme une préparation de granulés entérosolubles de lansoprazole, aussi l'absorption du principe actif ne commence-t-elle qu'après la vidange gastrique des granulés (le lansoprazole est labile en milieu acide). La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du lansoprazole sont à peu près proportionnelles à la dose (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 ne modifie pas la pharmacocinétique du produit, qui ne s'accumule pas dans l'organisme.

La biodisponibilité du lansoprazole en capsules à libération prolongée est très élevée après administration par voie orale. 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.

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 de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du lansoprazole sont à peu près proportionnelles à la dose administrée dans l'ensemble de la gamme posologique étudiée (limite supérieure de 60 mg).

Absorption avec la prise d'aliments : La prise d'aliments fait diminuer le pic plasmatique 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) indiquent que les valeurs de la C_{\max} et de l'ASC consécutives à l'administration matinale sont 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 concomitante de lansoprazole en capsules à libération prolongée et de Maalox[®] (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) ou de Riopan[®] (magaldrate) s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du lansoprazole.

Dans le cadre d'une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique de 30 mg de lansoprazole en association avec 1 g de sucralfate chez des volontaires sains, l'absorption du

lansoprazole a été retardée, et sa biodisponibilité réduite. L'aire sous la courbe (ASC) du lansoprazole a été réduite de 17 %, tandis que la concentration plasmatique maximale (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. La réduction de la C_{max} n'a cependant atteint que 28 % lorsque l'administration du lansoprazole a eu lieu 30 minutes avant celle du sucralfate, et l'ASC n'a subi aucune variation statistiquement significative. Par conséquent, le lansoprazole peut être administré en même temps que des antiacides, mais doit être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate.

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Élimination :

Presque tout le lansoprazole administré en dose unique par voie orale et excrété dans les urines est transformé. Consécutivement à la prise par voie orale d'une dose unique de 30 mg de lansoprazole marqué au carbone-14 (^{14}C), environ le tiers de la dose est excrété dans l'urine, et près des deux tiers sont récupérés dans les fèces. Cette observation 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($\pm 3,8$) L/h.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (de 6 à 17 ans) :** La pharmacocinétique du lansoprazole a été étudiée chez des enfants de 6 à 11 ans souffrant de reflux gastro-œsophagien (RGO). Des doses de 15 mg une fois par jour ont été administrées à ceux qui pesaient < 30 kg, tandis que ceux dont le poids

était > 30 kg ont reçu des doses de 30 mg une fois par jour. 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 administré 15 mg ou 30 mg de lansoprazole une fois par jour.

Les tableaux 14, 15 et 16 présentent les 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 6 à 11 ans et à des adolescents de 12 à 17 ans, ainsi qu'à des sujets adultes sains.

En général, la pharmacocinétique du lansoprazole chez les enfants et les adolescents (de 6 à 17 ans) souffrant de RGO est semblable à celle observée chez les sujets adultes sains.

Les enfants de 6 à 11 ans qui pesaient < 30 kg ont reçu une dose de 15 mg, et les enfants qui pesaient > 30 kg ont reçu une dose de 30 mg. Normalisée en fonction du poids corporel, la dose moyenne de lansoprazole était semblable dans les deux groupes (0,82 mg/kg dans le groupe qui a reçu la dose de 15 mg et 0,74 mg/kg dans le groupe qui a reçu la dose de 30 mg). La C_{max} et l'ASC étaient donc semblables dans les deux groupes.

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

- **Personnes âgées** : Les résultats d'études sur la 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, car la demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne la plus longue enregistrée dans le cadre de ces études atteignait 2,9 heures et que le produit a été 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 ayant comparé les effets du lansoprazole administré par voie orale chez 12 hommes et 6 femmes, aucune différence relative au sexe n'a été signalée en ce qui concerne la pharmacocinétique et le pH intragastrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi chez la femme](#)).
- **Origine ethnique** : La valeur des paramètres pharmacocinétiques colligés provenant de 12 études de phase I (n = 513) menées aux États-Unis sur le lansoprazole oral a été comparée avec 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 deux fois plus élevée que celle observée dans les études américaines; 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). Une augmentation de l'ASC par un facteur de 3,4 a été observée chez des insuffisants hépatiques (7 096 ng•h/mL chez le sujet malade par rapport à 2 645 ng•h/mL chez la personne saine), laquelle 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** : Après administration du composé par voie orale, l'élimination du lansoprazole est très semblable chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique légère (Cl_{cr} comprise entre 40 et 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} comprise entre 20 et 40 mL/min) ou grave ($Cl_{cr} < 20$ mL/min) et chez les volontaires en bonne santé.

L'évaluation des effets de la dialyse sur la pharmacocinétique du lansoprazole révèle qu'il n'existe pas de différence significative quant à l'ASC, la C_{max} ou 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver TEVA-LANSOPRAZOLE (lansoprazole en capsules à libération prolongée) dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité, entre 15 °C et 25 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

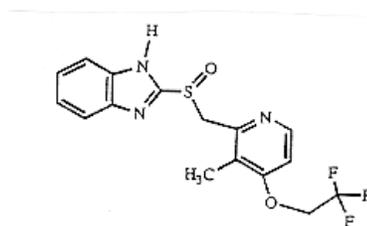
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Lansoprazole

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

Formule et poids moléculaires : $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ 369,37 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le lansoprazole est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé dont le point de fusion est compris entre 178 °C et 182 °C.

Solubilité : Le lansoprazole est soluble dans le méthanol (48 mg/mL) et très soluble dans le DMF (290 mg/mL). Il est légèrement soluble dans l'acétonitrile (6,6 mg/mL), et pratiquement insoluble dans l'eau (0,033 mg/mL).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

14.1.1 Ulcère duodéal

Tableau 17 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur l'ulcère duodéal aigu

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M87-090	multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, rapport dose/réponse	Lanzoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 4 semaines	284	44,6 ans (19 à 75 ans)	186 H (65,5 %), 98 F (34,5 %)
M88-268	multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, comparaison de doses	Lanzoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 300 mg 1 f.p.j. Placebo 4 semaines	280	43,2 ans (19 à 81 ans)	178 H (63,6 %), 102 F (36,4 %)

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (capsules de lansoprazole 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 élevé dans les trois groupes recevant du lansoprazole en capsules à libération prolongée que dans le groupe placebo (Tableau 18). Rien ne porte à croire que les deux doses les plus fortes entraînent une réponse plus rapide ou plus efficace que le lansoprazole à 15 mg. Selon les résultats de cette étude et ceux de l'étude décrite plus bas, la posologie recommandée de lansoprazole dans le traitement de l'ulcère duodéal est de 15 mg par jour.

Tableau 18 – 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.

Le lansoprazole en capsules 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 les capsules de lansoprazole à 15 mg 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 que dans le groupe placebo (Tableau 19). Rien ne porte à croire que la dose la plus forte de lansoprazole entraîne une réponse plus rapide ou plus efficace. À quatre semaines, le lansoprazole 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 se sont révélés comparables après quatre semaines.

Tableau 19 – 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.

14.1.2 Éradication de *H. pylori* en vue de réduire le risqué de récurrence de l'ulcère duodéal

Tableau 20 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur l'éradication de *H. pylori* en vue de réduire le risqué de récurrence de l'ulcère duodéal

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M93-131	répartition aléatoire, à double insu	Lanzoprazole : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Clarithromycine : 500 mg 2 f.p.j., Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., 14 jours	396	48,0 ans (21 à 85 ans)	257 H (64,9 %), 139 F (35,1 %)
M95-392	répartition aléatoire, à double insu	Lanzoprazole : 30 mg 2 f.p.j., voie orale	157	51,0 ans (20 à 78 ans)	104 H (66,2 %),

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
		Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., Clarithromycine : 500 mg 2 f.p.j., 14 jours			53 F (33,8 %)
M95-399	répartition aléatoire, à double insu	Lanzoprazole : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Clarithromycine : 500 mg 2 f.p.j., Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., 10 jours et 14 jours	14	46,3 ans (24 à 73 ans)	11 H (78,6 %), 3 F (21,4 %)
GB 94/110	multicentrique, répartition aléatoire, ouverte, groupes parallèles	Lanzoprazole : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Clarithromycine : 250 mg 2 f.p.j., Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., 7 jours	496	48,2 ans (19 à 80 ans)	160 H (32,3 %), 336 F (67,7 %)

Des essais cliniques à double insu et à répartition aléatoire portant sur des patients atteints 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 de lansoprazole administrées 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 à 30 mg 2 f.p.j./clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j./amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j.

Bithérapie : lansoprazole à 30 mg 3 f.p.j./amoxicilline à 1 000 mg 3 f.p.j

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

La trithérapie a été jugée plus efficace que toutes les bithérapies possibles ([Tableau 21](#)). 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 atteints 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 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 21](#)).

Tableau 21 – 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 †
N° 1 (M93-131)	14 jours	92 [‡] [80,0 - 97,7] (n = 48)	86 [‡] [73,3 - 93,5] (n = 55)
N° 2 (M95-392)	14 jours	86 [§] [75,7 - 93,6] (n = 66)	83 [§] [72,0 - 90,8] (n = 70)
N° 3 (M95-399) [¶]	14 jours	85 [77,0 - 91,0] (n = 113)	82 [73,9 - 88,1] (n = 126)
	10 jours	84 [76,0 - 89,8] (n = 123)	81 [73,9 - 87,6] (n = 135)

* D'après les patients évaluables présentant un ulcère 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® (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 duodéal 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 à lansoprazole/amoxicilline et à 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 atteints d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodéal 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 22](#)).

**Tableau 22 – 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. +
Patients évaluable (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 [#]	
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) [†]	
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) [†]	
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 évaluable présentant un ulcère duodénal 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 duodénal 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 duodénal.

On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction des paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodénal au départ, la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients 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 le lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. sont présentés au Tableau 23 et au Tableau 24 pour les études sur les traitements de 14 et de 10 jours, respectivement, en fonction des paramètres concomitants.

Une différence significative sur le plan statistique a été notée pour ce qui est des taux de prévalence de l'ulcère en fonction de l'âge dans le cas de l'analyse des patients 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 duodénal au départ, la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients 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 23 – 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 1 000 mg 2 f.p.j pendant 14 jours en fonction de paramètres concomitants

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluable	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)
Autres	88 % (22/25)	96 % (23/24)	92 % (23/25)
Tabagisme			
Non-fumeurs*	89 % (56/63)	92 % (58/63)	87 % (58/67)
Fumeurs	88 % (45/51)	87 % (47/54)	81 % (47/58)

Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée en fonction des paramètres après stratification en fonction de l'étude.

* Inclut les anciens fumeurs.

Tableau 24 – 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 1 000 mg 2 f.p.j.) en fonction de paramètres concomitants

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluable	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)
Autres	89 % (25/28)	93 % (26/28)	87 % (26/30)
Tabagisme			
Non-fumeurs [†]	83 % (59/71)	87 % (65/75)	81 % (65/80)
Fumeurs	85 % (44/52)	85 % (45/53)	82 % (45/55)

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

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

† Inclut les anciens fumeurs

Une différence significative sur le plan statistique a été notée pour ce qui est des taux de prévalence de l'ulcère en fonction de l'état de l'ulcère duodénal au départ (évolutif ou antécédents) dans le cas de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas), les patients qui avaient des antécédents d'ulcère duodénal au départ présentant des taux moins élevés de prévalence de l'ulcère que les patients qui avaient un ulcère duodénal évolutif au départ. On n'a enregistré aucune

différence statistiquement significative à l'égard des taux de prévalence de l'ulcère en fonction des autres paramètres pouvant avoir une influence, notamment la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluable, 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).

Le Tableau 25 résume les taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies.

Tableau 25 – Taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies

Schéma posologique	N ^{bre} de jours/n ^o de l'étude	Patients évaluable (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 1 000 mg (tous 2 f.p.j.)	14/ M93-131	92 (44/48)	94 (47/50)	86 (47/55)
	14/ M95-392	86 (57/66)	87 (58/67)	83 (58/70)
Lansoprazole en capsules à 30 mg/ clarithromycine à 500 mg/ amoxicilline à 1 000 mg (tous 2 f.p.j.)	10/ M95-399	84 (103/123)	86 (110/128)	81 (110/135)
Lansoprazole en capsules à 30 mg/ clarithromycine à 250 mg/ amoxicilline à 1 000 mg (tous 2 f.p.j.)	7/ GB 94/110	90 (103/114)	90 (104/116)	86 (104/121)

Définitions : ITT = analyse en intention de traiter

* D'après les patients évaluable présentant un ulcère duodénal 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).

14.1.3 Ulcère gastrique

Tableau 26 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur l'ulcère gastrique

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M87-091	multicentrique, double insu, contrôlée par placebo, rapport dose/réponse	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 8 semaines	253 [‡]	50,2 ans (22 à 77 ans)	101 H (39,9 %), 152 F (60,1 %)
P91-066	multicentrique, double insu, contrôlée par un comparateur actif, dose fixe	Lansoprazole : 30 mg 1 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine: 300 mg 1 f.p.j. 8 semaines	234 [‡]	58,7 ans (20 à 82 ans)	125 H (53,4 %), 109 F (46,6 %)

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (capsules de lansoprazole 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 administré à raison de 15 et de 30 mg une fois par jour que dans le groupe placebo (Tableau 24) :

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

Tableau 27 – 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 ont présenté des taux de cicatrisation significativement supérieurs à ceux du groupe placebo. À la semaine 4, les groupes recevant le lansoprazole 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 a également fait l'objet d'une étude multicentrique, comparative (avec la ranitidine), à double insu et à dose fixe (lansoprazole 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 28.

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

Tableau 28 – 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 de lansoprazole 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.

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

Tableau 29 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur la cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
Campbell <i>et al.</i> , (2002)*	multicentrique, double insu, contrôlée par la ranitidine	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine : 150 mg 2 f.p.j., 8 semaines	692 [‡]	59,0 ans (18 à 88 ans)	225 H (32,5 %), 467 F (67,5 %)

* Les données démographiques de l'étude sont tirées de la publication de l'analyse regroupée des études M95-299 et M95- 352, Campbell et al. (2002).

‡ 711 patients ont été inscrits; 692 patients étaient évaluable.

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 de capsules de lansoprazole 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 évalué 692 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 30 résume les taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique.

Tableau 30 – Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique* chez les patients évaluable

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

* Définition d'un ulcère : lésion distincte d'une profondeur appréciable et ≥ 5 mm de diamètre.

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

‡ ($p \leq 0,05$) comparativement à la ranitidine

Le Tableau 31 résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de ces deux études.

Tableau 31 – 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.
Étude n° 1			
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
Étude n° 2			
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 douleur/nuit	0,60	0,41*	0,46*

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

* Différence statistiquement significative comparativement à la ranitidine ($p \leq 0,05$).

14.1.5 Réduction du risque d’ulcère gastrique secondaire à la prise d’AINS

Tableau 32 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur la réduction du risque d’ulcère gastrique lié à la prise d’AINS

N° de l’étude	Conception de l’étude	Dose, voie d’administration et durée	Sujets de l’étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M95-301	multicentrique, double insu (misoprostol, à l’insu de l’endoscopiste seulement), contrôlée par	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j.	535 [†]	60,0 ans (23 à 89 ans)	187 H (35,0 %), 348 F (65,0 %)

	un placebo et le misoprostol	Placebo 12 semaines			
--	------------------------------	---------------------	--	--	--

‡ 537 patients ont été inscrits; 535 patients ont reçu un traitement.

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 de capsules de lansoprazole à 15 ou à 30 mg qu'avec le placebo. Au total, 537 patients ont participé à l'étude, et on a traité 53 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 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.

Le Tableau 33 résume les taux de réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS.

Tableau 33 – Taux de réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS chez les patients évaluable (% de patients demeurant exempts d'ulcère gastrique)

Semaine	Placebo (N = 112)	Misoprostol ^{*,†,‡} 200 mcg 4 f.p.j. (N = 106)	Lansoprazole [‡] 15 mg 1 f.p.j. (N = 121)	Lansoprazole [‡] 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 34 résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de cette étude.

Tableau 34 – Soulagement des symptômes au cours du traitement à double insu de 12 semaines chez les patients évaluable

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 ($p \leq 0,05$).

14.1.6 Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique

Tableau 35 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur le reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M95-300	multicentrique, double insu, contrôlée par placebo	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 8 semaines	185 [‡]	44,4 ans (18 à 77 ans)	85 H (45,9 %), 100 F (54,1 %)
M96-519	multicentrique, double insu, contrôlée par la ranitidine et un placebo	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. Placebo 8 semaines	402 [‡]	44,7 ans (18 à 84 ans)	168 H (41,8 %), 234 F (58,2 %)
M96-521	multicentrique, double insu, contrôlée par la ranitidine et un placebo	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg	428 [‡]	45,1 ans (18 à 86 ans)	174 H (40,7 %), 254 F

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
	placebo	1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. 8 semaines			(59,3 %)
M97-808	multicentrique, non contrôlée, ouverte	* lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale 8 à 12 semaines	66	7,0 ans (1 à 12 ans)	40 H (60,6 %), 26 F (39,4 %)
M97-640	Phase I, multicentrique, répartition aléatoire, double insu	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j. 5 jours	63	14,2 ans (12 à 17 ans)	32 H (50,8 %), 31 F (49,2 %)

* Une dose initiale de lansoprazole à 15 mg une fois par jour pour les patients pesant ≤ 30 kg ou de lansoprazole à 30 mg une fois par jour pour les patients pesant > 30 kg, administrée pendant 8 à 12 semaines. La posologie a été augmentée (jusqu'à 30 mg deux fois par jour) chez 24 patients qui présentaient toujours des symptômes après deux semaines de traitement.

‡ Dans l'étude M95-300, 185 patients ont été inscrits et 148 patients étaient évaluables; dans l'étude M96-519, 453 patients ont été inscrits et 402 patients étaient évaluables; dans l'étude M96-521, 472 patients ont été inscrits et 428 patients étaient évaluables.

Dans une étude multicentrique, contrôlée par placebo et à double insu menée aux États-Unis auprès de 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, comparativement au placebo. On n'a observé aucun avantage additionnel significatif à la suite de l'administration de lansoprazole à 30 mg une fois par jour.

Les analyses selon le principe de l'intention de traiter ont démontré une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes. Après l'administration d'une seule dose, 45 % et 39 % des patients ayant reçu du lansoprazole à 15 mg ou à 30 mg, respectivement, ont signalé l'absence de brûlures d'estomac diurnes par rapport 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 par rapport à 31 % des patients ayant reçu le placebo. Le Tableau 36 de

même que les Figures 1 et 2 présentent les données sur la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac pendant la période de traitement de huit semaines.

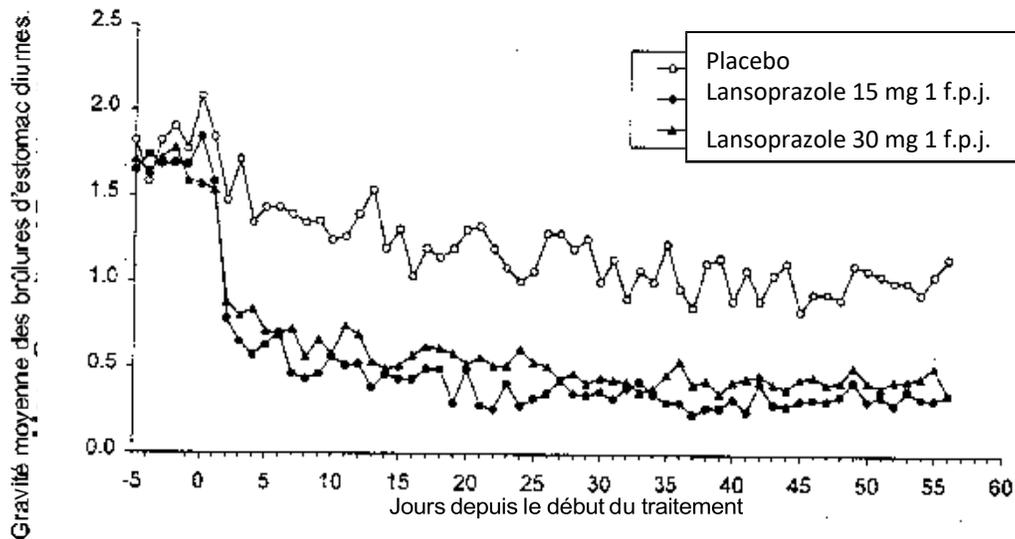


Figure 1 : Étude M95-300 : Intensité moyenne des brûlures d'estomac nocturnes en fonction de la journée de l'étude chez les patients évaluables atteints de RGO non érosif (3 = fortes; 2 = modérées; 1 = légères; 0 = aucune)

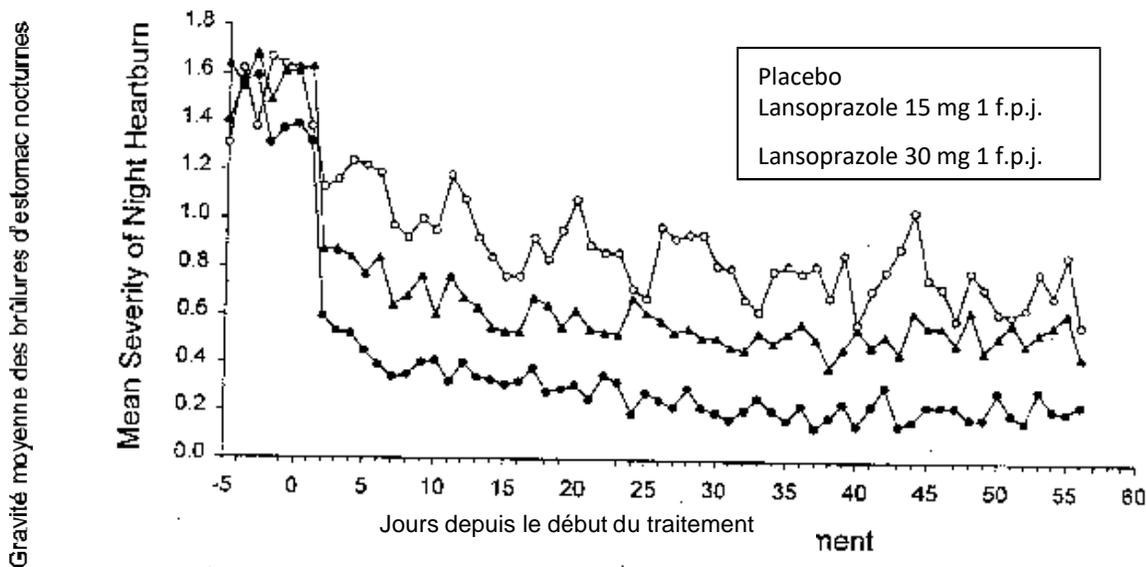


Figure 2 : Étude M95-300 : Intensité moyenne des brûlures d'estomac diurnes en fonction de la journée de l'étude chez les patients évaluables atteints de RGO non érosif (3 = fortes; 2 = modérées; 1 = légères; 0 = aucune)

Tableau 36 – Fréquence des brûlures d'estomac aux semaines 1, 4 et 8 chez des patients atteints de RGO non érosif (analyse selon le principe de l'intention de traiter)

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

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

Dans deux études multicentriques, menées aux États-Unis, à double insu, contrôlées par la ranitidine[‡] et menées auprès de 925 patients présentant fréquemment des symptômes de RGO, mais 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 (2 f.p.j.) en ce qui a trait à la diminution de la fréquence et de l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes associées au RGO pendant le traitement de 8 semaines. On n'a observé aucun avantage additionnel 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.

Enfants

Enfants de 6 à 11 ans

Dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte et non contrôlée, menée aux États-Unis, 66 enfants atteints de RGO (58 % présentaient un RGO non érosif, et 42 % présentaient une œsophagite érosive confirmée par endoscopie) ont aléatoirement été assignés, d'après leur poids corporel, à un traitement initial par le lansoprazole à raison de 15 mg 1 f.p.j. si leur poids était ≤ 30 kg, ou de 30 mg 1 f.p.j. si leur poids était > 30 kg, pendant 8 à 12 semaines. On a augmenté la dose de lansoprazole (jusqu'à 30 mg 2 f.p.j.) chez 24 des 66 enfants après au moins 2 semaines de traitement s'ils demeuraient symptomatiques. D'après les résultats de l'analyse de l'efficacité, une augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour) s'est révélée utile chez certains enfants.

Après 8 à 12 semaines de traitement par le lansoprazole, 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.

Sur les 27 patients atteints d'œsophagite érosive, 21 ont vu leur muqueuse se cicatriser à 8 semaines; à 12 semaines, la cicatrisation (confirmée par endoscopie) a été obtenue chez 100 % des patients (Tableau 37).

Tableau 37 – Amélioration des symptômes du RGO chez des enfants

RGO	Dernière visite* % (n/N)
RGO symptomatique	
Amélioration des symptômes du RGO [†]	76 % (47/62 [‡])
Œsophagite érosive	
Amélioration des symptômes du RGO [†]	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 personnel soignant.

‡ Aucune donnée pour quatre patients.

Les concentrations médianes de gastrine sérique à jeun ont augmenté de 89 %, passant de 51 pg/mL au début à 97 pg/mL [écart interquartile (du 25^e au 75^e percentile) de 71 à 130 pg/mL] à la dernière visite.

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. L'augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour au besoin) n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables, ni à aucune tendance apparente en ce qui a trait aux effets indésirables. Aucun changement cliniquement significatif des résultats des analyses de laboratoire, des signes vitaux, ni de l'examen physique n'a été noté chez ces enfants, pendant 8 à 12 semaines. L'augmentation des concentrations de gastrine sérique concordait avec ce que l'on a observé dans des études réalisées chez des adultes. On n'a relevé ni tendances ni changements significatifs, 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 avec celui des adultes en bonne santé ayant participé à des études antérieures; on a aussi étudié le profil pharmacodynamique et l'innocuité de ce médicament chez des adolescents souffrant de RGO symptomatique. L'étude consistait en une période de prétraitement de sept jours et en une période de traitement de cinq jours. Les adolescents ont été répartis au hasard, en proportions égales, entre le lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j. et le lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j. pendant cinq jours, à prendre avant le petit déjeuner ou le premier repas de la journée.

Les résultats de cette étude ont permis de montrer que la pharmacocinétique du lansoprazole était semblable chez les adolescents ayant participé à cette étude et chez les sujets adultes en

bonne santé ayant participé à des études antérieures. Aussi bien la concentration plasmatique (C_{max}) que l'aire sous la courbe plasmatique (ASC_{0-24}) du lansoprazole ont augmenté proportionnellement à la dose (de 15 à 30 mg) au cours de l'administration par voie orale 1 f.p.j. pendant 5 jours. On a constaté une augmentation significative du pH gastrique moyen sur 24 heures après 5 jours d'administration du lansoprazole à raison de 15 mg ou de 30 mg chez les adolescents ayant participé à cette étude, ce qui est conforme aux résultats des études menées auprès de sujets adultes en bonne santé. Il en a été de même du temps pendant lequel le pH gastrique s'est maintenu au-dessus de 3 ou 4. En outre, le lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j. a fait significativement augmenter la durée pendant laquelle le pH gastrique était supérieur à 5.

Les sujets des deux groupes ayant pris le lansoprazole (15 mg 1 f.p.j. ou 30 mg 1 f.p.j.) ont présenté une amélioration des symptômes du reflux malgré la courte durée du traitement. De plus, 69 % des sujets qui ont pris le lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j. et 74 % de ceux qui l'ont pris à 30 mg 1 f.p.j. ont indiqué que les symptômes de reflux s'étaient atténués durant la courte période de traitement par le lansoprazole.

14.1.7 Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Tableau 38 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M87-092	multicentrique, double insu, contrôlée par placebo	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 8 semaines	269	45,0 ans (21 à 75 ans)	181 H (67,3 %), 88 F (32,7 %)
M88-269	multicentrique, double insu	Lansoprazole : 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j., voie orale 8 semaines	242	43,9 ans (18 à 80 ans)	151 H (62,4 %), 91 F (37,6 %)
M89-349	multicentrique, double insu, contrôlée par un	Lansoprazole : 30 mg	151	52,4 ans (22 à 79 ans)	106 H (70,2 %), 45 F (29,8 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
	comparateur actif	1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j., voie orale 12 semaines			
M88-271	multicentrique, double insu, contrôlée	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 12 mois	170	44,8 ans (19 à 80 ans)	92 H (54,1 %), 78 F (45,9 %)
M89-350	multicentrique, double insu, contrôlée	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 12 mois	146	54,4 ans (24 à 83 ans)	107 H (73,3 %), 39 F (26,7 %)
D75P506	multicentrique, double insu, comparative prospective, répartition aléatoire	Lansoprazole : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine, voie orale 300 mg 2 f.p.j. 12 mois	221*	57,0 ans (20 à 79 ans)	180 H (67,7 %), 86 F (32,3 %)
Swarbrick <i>et al.</i> (1996)	multicentrique, double insu, répartition aléatoire	Lansoprazole : 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 300 mg 2 f.p.j., voie orale 12 mois	158	68,0 ans (18 à 85 ans)	83 H (52,5 %), 75 F (47,5 %)

*266 patients were enrolled; 221 patients were evaluable.

Le Tableau 39 présente les pourcentages des patients ayant obtenu une cicatrisation dans le cadre d'une étude multicentrique, contrôlée par placebo et à double insu menée aux États-Unis auprès de 269 patients qui, au début de l'étude, présentaient une œsophagite de grade supérieur ou égal 2 (les grades 3 et 4 indiquant une maladie érosive) confirmée par endoscopie.

Tableau 39 – 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 %†	80,6 %†	32,8 %
6	87,7 %*	95,4 %*	94,3 %*	52,5 %
8	90,9 %*	95,4 %*	94,4 %*	52,5 %

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

† $p \leq 0,05$ comparativement au lansoprazole à 15 mg.

Dans cette étude, tous les groupes ayant reçu 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 par rapport au placebo; ils ont par ailleurs pris moins de comprimés antiacides par jour, et ce, pendant moins de jours que le groupe placebo.

Toutes les doses se sont avérées efficaces, mais étant donné que la cicatrisation était plus rapide avec les 2 doses les plus fortes, la posologie recommandée devrait être de 30 mg 1 f.p.j.

De plus, une étude multicentrique, à double insu, menée aux États-Unis, a comparé le lansoprazole en capsules à libération prolongée avec une faible dose de ranitidine chez 242 patients atteints d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien. Comme le montre le Tableau 40, le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg était significativement plus efficace que la ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.

Tableau 40 – 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.

En outre, les patients ayant reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée ont signalé moins de brûlures d'estomac diurnes et nocturnes et ont pris moins de comprimés d'antiacide pendant moins de jours que les patients ayant pris la ranitidine à 150 mg 2 f.p.j.

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

Dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par un traitement actif et menée aux États-Unis, le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg a été comparé avec la ranitidine à 150 mg 2 f.p.j. chez 151 patients atteints d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien réfractaire à un traitement d'une durée minimale de 12 semaines par au moins un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine administré à la dose indiquée pour obtenir un soulagement des symptômes ou à une dose supérieure : 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 2 f.p.j. pour ce qui était de la cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien; les pourcentages des patients ayant présenté une cicatrisation sont énumérés au Tableau 41.

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

Tableau 41 – Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien chez les patients réfractaires au traitement par des antagonistes des récepteurs H₂ 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 %
8	83,7 %*	32,0 %

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

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

Études menées aux États-Unis

Deux études indépendantes, multicentriques, contrôlées par placebo et à double insu ont été menées auprès de patients chez qui l'endoscopie indiquait une cicatrisation de l'œsophagite. Pendant une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement inférieur, chez les patients ayant reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée que chez ceux ayant reçu un placebo (Tableau 42).

Tableau 42 – Taux de rémissions confirmées par endoscopie (étude menée aux États-Unis)

Étude	Médicament	Nombre de patients	% en rémission endoscopique De 0 à 3 mois	% en rémission endoscopique De 0 à 6 mois	% en rémission endoscopique De 0 à 12 mois
1	Lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j.	59	83 %*	81 %*	79 %*
	Lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j.	56	93 %*	93 %*	90 %*
	Placebo	55	31 %	27 %	24 %
2	Lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j.	50	74 %*	72 %*	67 %*
	Lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j.	49	75 %*	72 %*	55 %*
	Placebo	47	16 %	13 %	13 %

% = Estimation basée sur la table de survie.

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

Quel qu'ait été le grade d'origine de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg et à 30 mg a fait preuve d'une efficacité comparable relativement au maintien de la rémission.

Études menées en Europe

La première étude, à double insu, multicentrique, comparative, prospective et à répartition aléatoire a été menée auprès de patients dont la cicatrisation de l'œsophagite a été confirmée par endoscopie. Pendant une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement inférieur chez les patients ayant reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée que chez ceux ayant reçu la ranitidine (Tableau 43).

Tableau 43 – Taux de rémissions confirmées par endoscopie (études menées en Europe)

Médicament	N ^{bre} de patients	% en rémission endoscopique De 0 à 6 mois	% en rémission endoscopique De 0 à 12 mois
Lansoprazole à 15 mg 1 f.p.j.	80	81,1 %*	66,1 %*
Lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j.	71	85,6 %*	77,4 %*
Ranitidine à 300 mg 2 f.p.j.	70	38,1 %	29,8 %

% = Estimation basée sur la table de survie.

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

La deuxième étude, à double insu, multicentrique, à répartition aléatoire, a été menée auprès de patients dont le rétrécissement de l'œsophage secondaire à l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien a été confirmé par endoscopie. La proportion de patients nécessitant une nouvelle

dilatation au cours des 12 mois a été plus élevée dans le groupe sous ranitidine que dans celui sous lansoprazole, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 44).

Tableau 44 – Proportion des patients nécessitant une nouvelle dilatation (étude menée en Europe)

Période	Proportion des patients nécessitant une redilatation	
	Lansoprazole à 30 mg 1 f.p.j.	Ranitidine à 300 mg 2 f.p.j.
Mois 6	31,4 % (22/70)	40,8 % (29/71)
Mois 12	34,3 % (24/70)	46,5 % (33/71)

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

Tableau 45 – Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur les états pathologiques d'hypersécrétion incluant le syndrome de Zollinger-Ellison

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M88-139	Centre unique, ouverte, sans répartition aléatoire, période de détermination de la dose à court terme, période de traitement à long terme	Lansoprazole : 15 mg tous les deux jours à 180 mg par jour, voie orale Jusqu'à 5,0 ans	21	49 ans (27 à 68 ans)	10 H (47,6 %), 11 F (52,4 %)
M89-405	Centre unique, ouverte, période de détermination de la dose à court terme, période de traitement à long terme	Lansoprazole : 15 mg tous les deux jours à 180 mg par jour, voie orale Jusqu'à 12,8 ans	75	52 ans (22 à 88 ans)	50 H (66,7 %), 25 F (33,3 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M90-436	Centre unique, ouverte, sans répartition aléatoire, période de détermination de la dose à court terme, période de traitement à long terme	Lansoprazole : 15 mg tous les deux jours à 180 mg par jour, voie orale Jusqu'à 8,04 ans	9	53 ans (35 à 76 ans)	8 H (88,9 %), 1 F (11,1 %)

* 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.

Dans trois études ouvertes menées auprès de 105 patients qui présentaient des états pathologiques d'hypersécrétion comme le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) avec ou sans adénomes endocriniens multiples, le lansoprazole en capsules à libération prolongée a significativement inhibé la sécrétion d'acide gastrique et a permis de maîtriser les symptômes de douleur, de diarrhée et d'anorexie. À raison de doses allant de 15 mg aux 2 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 ayant déjà fait l'objet d'une telle intervention.

La majorité des patients étudiés ont reçu le lansoprazole pendant 1 à 6 ans (Tableau 46). Les doses initiales ont été ajustées en fonction des besoins de chaque patient, et il a fallu ajuster de nouveau la posologie chez certains patients après un certain temps ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)). 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 SZE, 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 initiaux chez certains patients.

Comme il contrôle la sécrétion d'acide, le lansoprazole s'est également révélé efficace dans la maîtrise des symptômes consécutifs à l'augmentation de la sécrétion d'acide gastrique. De plus, il a efficacement cicatrisé l'ulcère duodénal ou gastrique et l'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien.

Tableau 46 – Faits saillants des principales études sur le syndrome de Zollinger-Ellison

	Étude n° 1 (n = 21)	Étude n° 2 (n = 30)	Étude n° 3 (n = 6)
Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien	20	72	6

	Étude n° 1 (n = 21)	Étude n° 2 (n = 30)	Étude n° 3 (n = 6)
Âge (ans)			
Moyenne	49	52	53
Intervalle	27-68	22-88	35-76
Sexe (nombre de patients)			
Hommes	10	50	8
Femmes	11	25	1
Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h)			
Moyenne	38,7	23,8	31,8
Intervalle	9,9-143,9	5,5-96,5	13,4-64,5
Durée du suivi (ans)			
Moyenne	3,3	5,5	5,2
Intervalle	0,5-5,0	0,005-12,8	0,02-8,04
Nombre cumulatif de patients suivis :			
> 1 an	17	61	8
> 2 ans	14	46	7
> 6 ans	0	32	4
Nombre de patients à la dernière visite d'entretien	20	67	8
Dose de lansoprazole/24 h à la dernière visite d'entretien			
Médiane	52,5	82,5	22,5
Intervalle	30-120	0-450	15-180
Taux de sécrétion basale d'acide à la dernière visite d'entretien (mEq/h)			
Moyenne	1,2	2,2	1,29
Intervalle	3120	0-450	15-180
% (nombre de patients chez qui le taux de sécrétion basale d'acide était < 10 mEq/h) à la dernière visite d'entretien	100 (20)	97 (65)	100 (8)
Pourcentage de patients chez qui la dose a été ajustée entre la fin de la période d'ajustement et la dernière visite d'entretien			
Augmentation	5	ND*	12,5
Réduction	45	ND*	50
Aucun ajustement	15	ND*	37,5
Augmentation et réduction	40	ND*	ND*

* Donnée non disponible.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Le Tableau 47 présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de lansoprazole à 30 mg — TEVA-LANSOPRAZOLE (Teva Canada Limitée) et PREVACID® (Laboratoires Abbott limitée) mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose unique, menée à l'insu chez des sujets à jeun en bonne santé, laquelle, répétée, comportait quatre périodes, deux séquences et deux traitements.

Tableau 47 — RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES OBTENUES CHEZ DES SUJETS À JEUN

Données de biodisponibilité comparatives Lansoprazole en capsules à libération prolongée (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2600,88 3098,69 (66)	2711,54 3311,98 (70)	95,92	88,08 - 104,45
ASC _I (ng•h/mL)	2668,10 3277,25 (76)	2781,74 3522,04 (81)	95,91	88,10 - 104,42
C _{max} (ng/mL)	1067,40 1151,92 (35)	1053,29 1153,96 (37)	101,34	90,60 - 113,36
t _{max} ** (h)	1,91 (45)	1,63 (44)		
t _½ ** (h)	1,59 (54)	1,60 (60)		

* Capsules TEVA-LANSOPRAZOLE à 30 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules PREVACID® à 30 mg (Laboratoires Abbott Ltée) achetées au Canada.

** Les paramètres t_{max} et t_½ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le Tableau 48 présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de lansoprazole à 30 mg — TEVA-LANSOPRAZOLE (Teva Canada Limitée) et PREVACID® (Laboratoires Abbott Ltée) mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose unique, menée à l'insu chez des sujets non à jeun en bonne santé, laquelle, répétée, comportait quatre périodes, deux séquences et deux traitements.

Tableau 48 — RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES OBTENUES CHEZ DES SUJETS NON À JEUN

Données de biodisponibilité comparatives Lansoprazole en capsules à libération prolongée (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1021,52 1410,19 (97)	926,74 1445,09 (124)	110,23	100,11 – 121,37
ASC _I (ng•h/mL)	1045,59 1498,14 (109)	944,99 1533,89 (136)	110,65	100,58 – 121,71
C _{max} (ng/mL)	333,49 414,91 (63)	289,48 384,98 (76)	115,20	102,41 – 129,60
t _{max} ** (h)	4,14 (27)	3,26 (33)		
t _½ ** (h)	1,52 (72)	1,53 (68)		

* Capsules TEVA-LANSOPRAZOLE à 30 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules PREVACID® à 30 mg (Laboratoires Abbott Ltée) achetées au Canada.

** Les paramètres t_{max} et t_½ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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 Wistar et à des groupes de cinq souris ICR mâles et de cinq souris ICR femelles. Le lansoprazole était administré, au moyen des 3 voies retenues, en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à un pH de 7. Chez les deux espèces murines ayant reçu le produit par voie orale, la DL₅₀ était supérieure à la dose la plus élevée (5 000 mg/kg). Aucun animal n'est mort pendant les études. Le seul signe clinique observé a été une coloration brun foncé des urines chez la souris.

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

Enfin, aucune des souris ayant reçu 5 000 mg de lansoprazole par voie intrapéritonéale n'est morte, mais plusieurs rats des deux sexes sont morts dans les 2 jours suivant l'administration de cette dose. Les rats qui ont survécu étaient dans un état normal au deuxième jour suivant l'administration du médicament. Chez le rat, la DL₅₀ s'établit à environ 5 000 mg. On a observé des cas de distension abdominale, de dépression respiratoire, d'hypotonie des muscles abdominaux ainsi qu'une baisse de l'activité chez les deux espèces étudiées. Des souris ont également émis des urines de couleur violet foncé. L'autopsie a permis de déceler des résidus du médicament dans la cavité péritonéale des animaux des deux espèces ainsi qu'un changement de couleur du foie chez les rats morts après l'administration de la dose de 5 000 mg. Ces études ont permis de mettre en évidence la très faible toxicité du lansoprazole administré en dose unique par voies 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 6 mois) chez des souris ICR. Les composés étudiés étaient les dérivés pyridyl-*N*-oxyde (voie orale), sulfonyle ou M-VII (voies orale et intrapéritonéale), thio ou M-I (voies orale et intrapéritonéale), 5-hydroxy ou M-VI (voie orale) et le lansoprazole partiellement dégradé (voie

orale). Aucun animal n'est mort; dans tous les cas, la DL₅₀ était par conséquent supérieure à la dose limite de 5 g/kg. Par suite de l'administration orale, seul le lansoprazole partiellement dégradé a entraîné les signes cliniques suivants : baisse de l'activité, dépression respiratoire, hypoexcitabilité (diminution de la réactivité), ataxie et troubles de la posture (prostration). 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, l'administration 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 2 chiens mâles de race beagle (à jeun depuis 18 heures) ont reçu du lansoprazole par gavage à des doses respectives de 500, 1 000 et 2 000 mg/kg. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, et le pH ajusté à 7. Les chiens ont été mis en observation pendant 15 jours après l'administration, puis sacrifiés aux fins d'autopsie. On a pesé les organes et effectué des évaluations histopathologiques sur certains organes. Aucun des chiens n'est mort par suite du traitement; le traitement n'a occasionné aucun signe clinique ou effet sur le poids corporel, la prise d'aliments ou le poids des principaux organes, ni modification macroscopique ou histopathologique. Par conséquent, l'administration d'une dose unique de 2 000 mg/kg n'entraîne pas de toxicité. Afin d'éviter toute souffrance potentielle aux animaux, aucune dose supérieure à 2 000 mg/kg n'a été administrée.

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, 15, 50 et 150 mg/kg/jour, pendant 3 mois. L'excipient 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 provoqué de signes cliniques ou de modification du poids corporel, de la consommation d'aliments ni des variables biochimiques ou hématologiques du sang. Aucune modification pathologique macroscopique liée au traitement n'a été observée. L'estomac des animaux ayant reçu la dose de 50 ou 150 mg/kg/jour a accusé un gain pondéral, l'examen histologique de l'estomac glandulaire révélant par ailleurs une hyperplasie ou une hypertrophie. 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, 150, 300, 600, 1 200 ou 2 400 mg/kg/jour. Le

produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et à pH 7. On a relevé 3 morts possiblement liées au traitement à la dose de 2 400 mg/kg/jour. Le seul signe clinique observé dans tous les groupes traités était la coloration pourpre des urines. Une légère diminution (d'environ 10 % à 13 % par rapport au groupe témoin) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire s'est produite dans tous les groupes traités. Le taux de neutrophiles a légèrement diminué chez les femelles traitées. À raison des posologies supérieures ou égales à 300 mg/kg/jour, le taux de protéines sériques totales a diminué. Le poids de l'estomac a augmenté dans tous les groupes traités. Le poids du foie a également augmenté aux doses \geq 300 mg/kg/jour. Chez les mâles ayant reçu 1 200 et 2 400 mg/kg/jour de lansoprazole, le poids des testicules a diminué. À l'autopsie, on a noté un épaississement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Les testicules semblaient petits chez les mâles ayant reçu 1 200 et 2 400 mg/kg/jour de lansoprazole. Sur le plan histologique, on a observé une hyperplasie et une vacuolisation des cellules de la muqueuse glandulaire fundique dans tous les groupes traités. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, des cas de gastrite chronique bénigne sont survenus. Chez les animaux ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de lansoprazole, une hypertrophie et une vacuolisation des cellules hépatiques se sont produites, et la présence d'un pigment brun a été constatée principalement dans le foie des animaux traités à raison de 2 400 mg/kg/jour. La fréquence d'atrophie des tubules séminifères et d'aspermato-genèse était plus élevée aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 1 200 mg/kg/jour s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes. Cette étude ne comportait pas de détermination de la dose non toxique. On a estimé que la dose maximale tolérée se situait entre 300 et 600 mg/kg/jour.

Rats : Des groupes de 15 rats et de 15 rates Sprague-Dawley ont reçu du lansoprazole par gavage à raison de 0, 5, 15, 50 ou 150 mg/kg/jour, tous les jours pendant 3 mois. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et à pH 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 a baissé 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 (A/G) a augmenté. On n'a observé aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Aux doses supérieures ou égales à 15 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation du poids de l'estomac. Aux doses supérieures ou égales à 15 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation 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. Le poids du thymus a diminué aux doses supérieures ou égales 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 a été observée aux doses d'au moins 15 mg/kg/jour. La dose non toxique a donc été établie à 5 mg/kg/jour.

Des groupes de 10 rats et de 10 rates Wistar ont reçu du lansoprazole par gavage à raison de 0, 15, 50 ou 150 mg/kg/jour, tous les jours pendant 4 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 dénotant 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. 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 des hépatocytes centrolobulaires à la dose de 150 mg/kg/jour. L'examen du tissu hépatique au microscope électronique a permis de constater un accroissement du réticulum endoplasmique lisse. L'examen histologique de l'estomac a révélé une vacuolisation des cellules pariétales et une éosinophilie dans la partie apicale des cellules principales; une dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales a été constatée en microscopie électronique, aux doses de 150 mg/kg/jour dans les deux cas.

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, 5, 15 ou 50 mg/kg/jour, 7 jours par semaine. Le produit a été administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH 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 paramètres hématologiques, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Le dosage de la triiodothyronine (T₃), de la thyroxine (T₄) et de la thyroïdostimuline (TSH) plasmatiques n'a accusé 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 des hépatocytes centrolobulaires 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 4, de 13 ou de 26 semaines avant de sacrifier les animaux aux fins d'autopsie. Le groupe témoin recevait une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH 7. On a ainsi pratiqué l'autopsie de 10 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 d'une durée de 13 semaines également. 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. Exception faite de l'augmentation du poids de l'estomac, des changements touchant les cellules principales et de l'élévation de la densité des cellules argyrophiles, toutes les modifications observées ont rétrogradé après 4 semaines de récupération. La densité des cellules argyrophiles est retournée à la normale après 13 semaines de récupération. On a observé une rétrocession partielle de la nécrose, de

l'éosinophilie, de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des cellules principales après 4 et 13 semaines de récupération et une rétrocession complète après 26 semaines de récupération. Le poids de l'estomac des animaux traités était comparable à celui des animaux témoins après le délai de récupération de 26 semaines.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois, des groupes comprenant 12 rats et 12 rates Sprague-Dawley ont reçu du lansoprazole à raison de 0, 2, 10 ou 50 mg/kg/jour, tous les jours. Le médicament 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 indiquant 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 3 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 qu'ait été 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 supérieures ou égales 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 Sprague-Dawley à raison de 0, 1,5, 5, 15 ou 50 mg/kg/jour, tous les jours. Le produit a été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et à pH 7.

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement dénotant une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments, mais il s'est produit une diminution du gain de poids chez les mâles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. À la même dose, une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie est survenue. Le traitement n'a entraîné aucune modification de la biochimie sanguine ni des résultats des analyses d'urine. Aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour, le poids de l'estomac a augmenté. À la dose de 50 mg/kg/jour, le poids du foie avait augmenté chez les femelles, tandis que celui du thymus avait diminué chez les mâles. L'examen histologique a également permis de constater une atrophie du thymus à la 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, 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'hémoglobine, 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 6 mois, on a administré des capsules de gélatine dure contenant 0, 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de lansoprazole à des groupes de 4 chiens et de 4 chiennes de race beagle tous les jours.

Aucun animal n'est mort ni n'a eu de comportement évoquant 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 ophtalmologiques et électrocardiographiques. Chez un des chiens ayant reçu la dose la plus forte, on a noté un échappement nodal auriculo-ventriculaire sporadique; cependant, ni le commanditaire de l'étude ni le vétérinaire consultant spécialisé en cardiologie n'ont considéré ce signe, qui survient parfois spontanément chez le chien, comme lié au traitement. Il s'est produit une diminution transitoire (présente au 3^e mois et disparue au 6^e) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire chez les mâles ayant reçu les doses de 2 ou 10 mg/kg/jour. Chez les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, la diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen était manifeste à 3 mois et à 6 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 4 mâles et quatre femelles. Deux chiens mâles sont morts; l'un 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 évoquant 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 3 mois de traitement mais absente 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 2 chiens. Aucun signe de toxicité susceptible d'expliquer ces 2 décès n'a été relevé chez les autres chiens. Néanmoins, la prudence incite 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.

Carcinogénèse : 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.

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 Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit d'une à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m², compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a provoqué une hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (*cellules enterochromaffin-like* [ECL]) de l'estomac, de même que la formation de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter la fréquence de métaplasies intestinales 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). La fréquence 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 fréquence de fond (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 ayant 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 1 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 au 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 CD-1 par voie orale des doses allant de 15 à 600 mg/kg/jour, (soit de 2 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle). Le lansoprazole a provoqué une augmentation de la fréquence, liée à la dose, d'hyperplasie des cellules ECL de l'estomac. De plus, le lansoprazole a provoqué une faible fréquence, non liée à la dose, de carcinoïdes dans la muqueuse gastrique à diverses doses (1 femelle du groupe à 15 mg/kg/jour, 1 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 la fréquence de tumeurs hépatiques (adénome et carcinome hépatocellulaires). La fréquence 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 la fréquence 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 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 observés chez les animaux étudiés. Cependant, des études à plus long terme ont montré une légère augmentation de la densité moyenne des cellules ECL chez l'être humain, mais aucune hyperplasie cellulaire n'a été observée 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 ils ont atteint un plateau après 2 mois de traitement. Un mois après l'arrêt du traitement, les taux de gastrine sérique (mesurés chez des sujets à jeun) revenaient aux valeurs initiales. 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, 1,5, 5, 15 ou 50 mg/kg/jour, 5 jours par semaine, dans le cadre d'une étude de 2 ans. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à un pH maintenu entre 7,0 et 7,4.

Le taux de survie se situait entre 27 % et 33 % chez les rats et entre 30 % et 45 % chez les rates. La durée de survie médiane était de 650 et de 683 jours respectivement chez les mâles et les femelles. Le gain pondéral des femelles a diminué à toutes les doses, et celui des mâles, à la dose de 50 mg/kg/jour. 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 accusait une chute de 20 % par rapport à celui des animaux témoins. Aucun autre signe de toxicité clinique n'a été observé.

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

On a relevé de nombreuses modifications de la muqueuse gastrique indiquant des effets pharmacologiques du lansoprazole, modifications semblables à celles observées dans le cadre d'études de toxicité menées précédemment, entre autres la nécrose des cellules principales survenant aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour. Une légère augmentation de la fréquence de métaplasies intestinales s'est produite chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. L'examen détaillé des foyers métaplasiques intestinaux a permis de constater la présence de cellules de Paneth, ce qui indique une métaplasie intestinale complète 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 la fréquence d'hyperplasie et de tumeurs 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 fréquence plus élevée d'hyperplasie et de tumeurs des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) que la fréquence normalement observée chez les rats témoins. On n'a observé aucune autre réaction tumorigène attribuable à l'administration de ce médicament.

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

Les études de cytogenèse réalisées *in vitro* ont permis de mettre en évidence une augmentation de la fréquence d'aberrations, lesquelles ne sont survenues qu'aux concentrations cytotoxiques et consistaient principalement en une fragmentation des chromatides. Ces concentrations étaient au bas mot de 50 à 60 fois plus élevées que les concentrations sanguines que devrait atteindre la molécule mère en clinique. Le médicament ne sera jamais administré à des doses donnant lieu à de telles concentrations chez les humains.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement : On a mené six études distinctes qui couvrent toutes les phases du processus de reproduction. Le traitement par le lansoprazole a entraîné une réduction dose-dépendante du nombre d'implantations, 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 fécondité ni sur la capacité de reproduction de rats des deux sexes.

Dans le cadre de 2 études de tératologie, on a administré des doses de lansoprazole allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 600 fois la dose administrée chez l'être 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, indice de fœtotoxicité.

On a administré des doses de lansoprazole allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (environ 60 fois la dose administrée chez l'être 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'anomalies externes, osseuses ou viscérales liées 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. À 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 (voir [Toxicité chez les jeunes animaux](#) pour plus d'informations).

Toxicologie particulière : Dans le cadre de deux études de toxicologie de 24 mois menées chez des rats albinos, on a observé des modifications de la rétine attribuables au médicament chez les femelles qui avaient reçu 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 fréquence d'atrophie diffuse touchant aussi bien le centre que la périphérie de la rétine, de même qu'une plus grande fréquence d'atrophie rétinienne bilatérale.

Les cas d'atrophie rétinienne sont survenus uniquement chez les rats albinos ayant reçu du lansoprazole continuellement pendant 2 ans. On croit que ces changements sont liés aux effets du déséquilibre en taurine et de la phototoxicité observés chez un modèle 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.

Toxicité chez les jeunes animaux : 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 a utilisées chez les animaux adultes dans les études de 4 semaines (souche Wistar) et de 13 semaines (souche Sprague-Dawley) chez les rats et dans une étude de 13 semaines chez les chiens. Chez le rat, l'administration s'est poursuivie du sevrage jusqu'à l'adolescence (c'est-à-dire jusqu'à la maturité sexuelle). Cet intervalle permet de simuler des groupes d'enfants de 2 à 12 ans. Chez le chien, l'administration a commencé 2 semaines après la naissance et s'est poursuivie jusqu'à 4 semaines avant le sevrage, puis pendant 7 semaines après le sevrage, pour 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 prématurés par rapport à celui des animaux adultes.

Ces études visaient également à élucider les autres effets de l'administration du médicament sur les étapes du développement des animaux le recevant à un jeune âge.

Le profil de toxicité chez les animaux préadolescents ne différait pas de celui que l'on constate 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.

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^e et le 62^e 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 épaississement des parois des valvules cardiaques. Cet épaississement 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^e jour (âge équivalant à celui du nouveau-né humain), du 14^e jour (âge équivalant à 1 an environ chez l'humain) ou du 21^e jour (âge équivalant à 2 ans environ chez l'humain) suivant leur naissance.

Des signes de toxicité (gain pondéral moyen moins élevé et/ou épaissement 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 épaissement 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^e et le 21^e jour suivant la naissance) dans le groupe recevant une dose de 500 mg/kg/jour à partir du 14^e 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 6 à 11 ans) à partir du 14^e jour suivant la naissance et qui présentaient un épaissement 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 épaissement des parois des valvules cardiaques a été observé dans presque tous les groupes. Les jeunes rats âgés de moins de 21 jours (âge équivalant à 2 ans environ chez l'humain) se sont montrés plus susceptibles de présenter un épaissement 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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. PREVACID^{MD} (capsules à libération prolongée, 15 mg et 30 mg), numéro de contrôle de la présentation : 67149, monographie de produit, Takeda Pharmaceuticals America Inc. (16 mars 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

PrTEVA-LANSOPRAZOLE

Capsules à libération prolongée de lansoprazole

Norme Teva

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LANSOPRAZOLE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LANSOPRAZOLE**.

Mises en garde et précautions importantes

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

À quoi TEVA-LANSOPRAZOLE sert-il?

TEVA-LANSOPRAZOLE est utilisé dans le traitement d'affections pour lesquelles une réduction de la sécrétion d'acide gastrique est requise, par exemple :

- **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**
L'œsophagite par reflux est une inflammation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac) causée par la régurgitation du contenu de l'estomac dans l'œsophage. Or, étant donné que le contenu de l'estomac est acide, le reflux peut causer une irritation de 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 (RGO) symptomatique**
Le RGO est une affection causée par la remontée de l'acide que contient l'estomac dans l'œsophage.
- **États pathologiques d'hypersécrétion gastrique**
L'hypersécrétion gastrique est un état pathologique au cours duquel l'estomac produit une trop grande quantité d'acide, lequel remonte dans l'œsophage et 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.**

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

Comment TEVA-LANSOPRAZOLE agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de TEVA-LANSOPRAZOLE?

Ingrédient médicamenteux : lansoprazole.

Ingrédients non médicinaux : bleu brillant (FD&C bleu n° 1), carbonate de magnésium, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de titane, érythrosine (FD&C rouge n° 3), gélatine, gomme laque, hydroxyde de sodium, hypromellose, jaune soleil (FD&C jaune n° 6), povidone, propylène glycol, sphères de sucre, talc, vert solide FCF (FD&C vert n° 3).

TEVA-LANSOPRAZOLE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules à libération prolongée de 15 mg et de 30 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-LANSOPRAZOLE si :

- vous êtes allergique :

- au lansoprazole ou
- à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de TEVA-LANSOPRAZOLE (voir [Quels sont les ingrédients de TEVA-LANSOPRAZOLE?](#));
- vous prenez de la rilpivirine.

Avant de prendre TEVA- LANSOPRAZOLE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez actuellement **une diarrhée grave** ou que vous en avez une dans l'avenir. Elle peut être le signe d'une maladie grave;
- vous avez **des problèmes aux reins**;
- vous avez actuellement des **problèmes de santé** ou vous en avez eu dans le passé;
- vous avez **un cancer de l'estomac**;
- vous avez **des problèmes au foie**;
- vous avez des palpitations (rythme cardiaque rapide), des étourdissements, des convulsions, des secousses musculaires, des spasmes, des crampes ou des convulsions, car ces symptômes pourraient indiquer un faible taux de magnésium dans l'organisme;
- vous prenez **de l'astémizole[†], de la terfénadine[†], du cisapride[†]** ([†] non commercialisé présentement au Canada) **ou du pimozide**;
- vous prenez d'autres médicaments (voir [Les médicaments ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LANSOPRAZOLE](#));
- vous êtes **enceinte, vous essayez de devenir enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez allaiter**.
- vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

Autres mises en garde pertinentes :

Informez votre médecin si vous ressentez les symptômes suivants avant de prendre TEVA-LANSOPRAZOLE :

- perte de poids inexpliquée
- diarrhée grave ou persistante
- vomissements répétés
- selles foncées
- fatigue (anémie)
- difficulté à avaler

TEVA-LANSOPRAZOLE peut soulager vos symptômes liés à l'acidité gastrique, mais vous pourriez continuer d'éprouver des troubles d'estomac importants. Consultez votre médecin si vos problèmes persistent.

Prenez TEVA-LANSOPRAZOLE exactement comme vous l'a indiqué votre médecin. Vous utiliserez la dose la plus faible convenant à votre état, le moins longtemps possible. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement.

Selon votre état, votre médecin pourrait vous recommander d'utiliser TEVA-LANSOPRAZOLE plus longtemps.

La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons comme TEVA-LANSOPRAZOLE pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut accroître le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Discutez de ce risque avec votre médecin.

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

La prise de TEVA-LANSOPRAZOLE pendant une longue période peut entraîner une excroissance (polype) dans votre estomac, surtout après un an.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce, en particulier :

Les médicaments ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LANSOPRAZOLE :

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

Comment prendre TEVA-LANSOPRAZOLE :

- Prenez TEVA-LANSOPRAZOLE tous les jours :
 - avant le petit déjeuner.

- Si votre médecin vous dit de prendre TEVA-LANSOPRAZOLE deux fois par jour, prenez :
 - une capsule avant le petit déjeuner;
 - une capsule avec un autre repas.
- N'écrasez pas les capsules et ne les croquez pas.
- Avalez les capsules entières, avec de l'eau.

Dose habituelle :

Étant donné que la dose de TEVA-LANSOPRAZOLE recommandée n'est pas la même pour toutes les indications, votre médecin vous indiquera laquelle convient le mieux à votre état.

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée du traitement
Ulcère duodéal	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	2 à 4 semaines, selon les directives du médecin
Trithérapie	30 mg de lansoprazole 500 mg de clarithromycine 1 000 mg d'amoxicilline	--	Deux fois par jour avant le petit déjeuner et un autre repas	7, 10 ou 14 jours, selon les directives du médecin
Ulcère gastrique	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	4 à 8 semaines, selon les directives du médecin
Cicatrisation d'un ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS	15 à 30 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	8 semaines au maximum, selon les directives 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 directives du médecin
Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ou œsophagite réfractaire, y compris les cas de syndrome (œsophage) de Barrett	30 mg	--	1 fois par jour, avant le petit déjeuner	4 à 8 semaines, selon les directives du médecin.
Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien cicatrisée	15 mg	--	1 fois par jour, avant le petit déjeuner	Selon les directives du médecin.
Traitement initial et traitement d'entretien d'états pathologiques d'hypersécrétion, y compris le syndrome de Zollinger-Ellison	Dose initiale : 60 mg 1 fois par jour Le médecin peut augmenter la dose.	--	1 fois par jour, avant le petit déjeuner Si la dose dépasse 120 mg par jour, il faut la fractionner.	Selon les directives du médecin.
Reflux gastro-œsophagien (RGO)	15 mg	--	1 fois par jour, avant le petit déjeuner	Jusqu'à 8 semaines, selon les directives du médecin. Si les symptômes persistent après 4 à 8 semaines, consultez votre médecin.

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée du traitement
RGO chez l'enfant	--	6 à 11 ans , selon le poids : <ul style="list-style-type: none"> • 30 kg ou moins : 15 mg • plus de 30 kg : 30 mg 12 à 17 ans : prendre la dose pour adulte	1 fois par jour, avant le petit déjeuner	Jusqu'à 12 semaines, selon les directives du médecin.

Surdosage :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TEVA-LANSOPRAZOLE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez omis de prendre une dose de TEVA-LANSOPRAZOLE, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de TEVA-LANSOPRAZOLE à la fois. Si vous n'êtes pas sûr du moment où prendre la prochaine dose, communiquez avec votre médecin. Si vous avez pris une trop grande quantité de TEVA-LANSOPRAZOLE, appelez votre médecin immédiatement.

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

Comme tous les médicaments, TEVA-LANSOPRAZOLE peut causer des effets secondaires, mais la plupart des gens n'en éprouvent aucun. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants (survenus dans 1 % à 10 % des cas) ont été signalés durant les essais cliniques : arthralgie (douleur musculaire), rots, constipation, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, gaz, maux de tête, indigestion, insomnie, nausées, éruptions cutanées, vomissements, faiblesse.

Consultez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : infection de la vessie (douleur, sensation de brûlure lorsque vous urinez) ou infection des voies respiratoires supérieures (p. ex. bronchite, sinusite, écoulement nasal, mal de gorge).

Avissez 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.

Le lansoprazole cause rarement des effets secondaires graves.

Après que vous aurez cessé de prendre votre médicament, vos symptômes pourraient s'aggraver et votre estomac pourrait augmenter sa production d'acide.

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT*			
Douleur abdominale		√	
Diarrhée grave avec sang et/ou mucus			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : les symptômes comprennent une diarrhée grave (consistance liquide ou sanglante), de la fièvre, des douleurs ou une sensibilité abdominale.			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : si vous prenez actuellement ou avez pris récemment des antibiotiques et que vous présentez une diarrhée, contactez votre médecin, même si la diarrhée est relativement légère.		√	
Colite microscopique (inflammation des intestins) : diarrhée liquide chronique, douleurs abdominales, crampes ou ballonnements, perte de poids, nausées, selles incontrôlables, signes de déshydratation tels qu'une soif extrême, une diminution de la fréquence des mictions (le fait d'uriner), une urine de couleur foncée, de la fatigue, des vertiges et de la confusion. Les symptômes de la colite microscopique peuvent aller et venir fréquemment. Si vous avez une diarrhée liquide qui dure plus de quelques jours, contactez votre médecin.	√		
Effets indésirables cutanés graves (EICG) (Effets cutanés graves) : éruption cutanée pouvant causer la formation de cloques, un décollement de la peau ou un saignement sur n'importe quelle partie de la peau (y compris les lèvres, les yeux, la bouche, le nez, les organes génitaux, les mains ou les pieds). Vous pourriez également ressentir de la fièvre, des frissons, des courbatures, un essoufflement ou une hypertrophie des ganglions lymphatiques.			√

Ces effets cutanés graves peuvent nécessiter un traitement à l'hôpital et peuvent mettre la vie du patient en danger.			
Néphrite tubulo-interstitielle (problèmes rénaux) : diminution des mictions (le fait d'uriner), présence de sang dans vos urines.		√	
* Peu fréquent : survenant à une fréquence de 0,2 % à 1 % durant les essais cliniques			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher 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 associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 :

Rangez TEVA-LANSOPRAZOLE hors de la portée et de la vue des enfants.

TEVA-LANSOPRAZOLE doit être conservé dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité, entre 15 °C et 25 °C. Il ne faut pas l'utiliser après sa date de péremption.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LANSOPRAZOLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 12 septembre 2023