

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-DEXLANSOPRAZOLE

Capsules à action retardée de dexlansoprazole

Capsules (à libération retardée), 30 mg et 60 mg, nasogastrique et orale

Inhibiteur de la pompe à protons

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
12 juillet 2022

Date de révision
07 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268660

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7.MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Immunitaire	2023-07
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE 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	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	15

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		32
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	32
	Substance pharmaceutique	32
14	ESSAIS CLINIQUES	33
14.1	Essais cliniques par indication	33
	Guérison de l'œsophagite érosive chez des adultes	33
	Traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie chez des adultes	35
	RGO symptomatique chez des adultes	38
	Guérison de l'œsophagite érosive et maintien de la guérison de l'œsophagite érosive chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans	39
	RGO symptomatique non érosif chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans	41
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	42
15	MICROBIOLOGIE	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-DEXLANSOPRAZOLE (capsules de dexlansoprazole à libération retardée) est indiqué pour :

- guérir tous les stades d'œsophagite érosive jusqu'à 8 semaines chez les patients âgés de 12 ans et plus.
- maintenir la guérison de l'œsophagite érosive jusqu'à 4 mois chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et jusqu'à 6 mois chez les adultes.
- traiter les brûlures d'estomac associées à des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) non érosif pendant 4 semaines chez les patients âgés de 12 ans et plus.

1.1 Enfants

- **Enfants (de 12 à 17 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de capsules à action retardée de dexlansoprazole chez les patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé toutes les indications d'utilisation chez les enfants appartenant à ce groupe d'âge. Voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)
- **Enfants (moins de 12 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de capsules à action retardée de dexlansoprazole chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants appartenant à ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (plus de 65 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de capsules à action retardée de dexlansoprazole chez les patients gériatriques ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé toutes les indications d'utilisation chez les personnes âgées. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

- APO-DEXLANSOPRAZOLE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, 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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE et de rilpivirine est contre-indiquée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients devraient prendre la plus petite dose d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.
- L'arrêt d'un traitement par IPP à long terme peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'hyperacidité et peut causer un effet rebond d'hypersécrétion d'acide.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Indication	Dose recommandée, voie d'administration	Fréquence
Guérison de l'œsophagite érosive	60 mg, orale ou nasogastrique	Une fois par jour jusqu'à 8 semaines
Traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie	30 mg ^a , orale ou nasogastrique	Une fois par jour jusqu'à 6 mois chez les adultes et jusqu'à 4 mois chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ^b
Symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) non érosif	30 mg, orale ou nasogastrique	Une fois par jour pendant 4 semaines

^a Chez les patients ayant eu une œsophagite érosive modérée ou sévère, une dose d'entretien de 60 mg peut être administrée.

^b Les études contrôlées n'ont pas eu une durée supérieure à 6 mois chez les adultes ou une durée supérieure à 4 mois chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

- Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'APO-DEXLANSOPRAZOLE chez les patients souffrant d'une légère insuffisance hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh). Une dose de 30 mg d'APO-DEXLANSOPRAZOLE devrait être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh).
- Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'APO-DEXLANSOPRAZOLE chez les patients âgés ni chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Voir [7.1.3 Enfants](#).

4.4 Administration

APO-DEXLANSOPRAZOLE peut être pris indépendamment des repas.

APO-DEXLANSOPRAZOLE doit être avalé en entier avec beaucoup d'eau.

- Autrement, les capsules APO-DEXLANSOPRAZOLE peuvent être ouvertes et prises selon les

indications suivantes :

- Administration avec de la compote de pommes
 1. Mettre une cuillerée à table de compote de pommes dans un contenant propre.
 2. Ouvrir la capsule.
 3. Saupoudrer les granules intacts sur la compote de pommes.
 4. Avaler la compote de pommes et les granules immédiatement. Ne pas mâcher les granules. Ne pas garder la compote de pommes et les granules pour une utilisation ultérieure.

- Administration avec de l'eau dans une seringue orale
 1. Ouvrir la capsule et mettre les granules dans un contenant propre avec 20 mL d'eau.
 2. Aspirer tout le mélange dans une seringue.
 3. Agiter doucement la seringue afin d'empêcher les granules de se déposer.
 4. Administrer le mélange immédiatement dans la bouche. Ne pas garder le mélange d'eau et de granules pour une utilisation ultérieure.
 5. Remplir de nouveau la seringue avec 10 mL d'eau, agiter doucement et administrer.
 6. Répéter l'étape 5.

- Administration avec de l'eau par sonde nasogastrique (≥ 16 Fr)
 1. Ouvrir la capsule et mettre les granules dans un contenant propre avec 20 mL d'eau.
 2. Aspirer tout le mélange dans une seringue munie d'un embout de cathéter.
 3. Agiter doucement la seringue afin d'empêcher les granules de se déposer, et injecter immédiatement le mélange dans l'estomac au moyen de la sonde nasogastrique. Ne pas garder le mélange d'eau et de granules pour une utilisation ultérieure.
 4. Remplir de nouveau la seringue avec 10 mL d'eau, agiter doucement et rincer la sonde.
 5. Répéter l'étape 4.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une capsule à l'heure habituelle, il doit la prendre dès qu'il constate son oubli. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, seule la dose prescrite doit être prise à l'heure prévue. Il ne serait pas approprié de prendre une dose double.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdose importante de capsules de dexlansoprazole à libération retardée n'a été signalé. En principe, le dexlansoprazole n'est pas éliminé de la circulation par hémodialyse.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale, nasogastrique	Capsule (à libération retardée) 30 mg, 60 mg Dexlansoprazole	Acide méthylarsonique et copolymère du méthacrylate de méthyle, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méglumine, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc. Composition de l'enveloppe de la capsule : Bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer noir (30 mg seulement), rouge FD&C n° 40. Composition de l'encre : hydroxyde d'ammonium, gomme laque, oxyde de fer noir propylèneglycol.

APO-DEXLANSOPRAZOLE (capsules de dexlansoprazole à libération retardée) est offert sous forme de préparation à libération retardée pour administration orale. Les capsules contiennent du dexlansoprazole en microgranules entérosolubles ayant un profil de dissolution dépendant du pH. Les microgranules sont conçues pour libérer le dexlansoprazole plusieurs heures après la prise du médicament.

APO-DEXLANSOPRAZOLE à 30 mg : Capsule d'hypromellose composée d'un corps opaque gris clair et d'un capuchon opaque bleu, portant l'inscription « APO DL30 » à l'encre noire. Contient des granules blanches, blanc cassé, brun grisâtre ou brunes, biconvexes et rondes. Offert en bouteilles de 100 capsules et plaquettes alvéolées de 30 capsules.

APO-DEXLANSOPRAZOLE à 60 mg : Capsule d'hypromellose composée d'un corps opaque bleu et d'un capuchon opaque bleu, portant l'inscription « APO DL60 » à l'encre noire. Contient des granules blanches, blanc cassé, brun grisâtre ou brunes, biconvexes et rondes. Offert en bouteilles de 500 capsules et plaquettes alvéolées de 30 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'obtention d'une réponse symptomatique à la suite de l'administration d'APO-DEXLANSOPRAZOLE n'écarte pas la possibilité d'une pathologie gastrique maligne.

Associations d'antibiotiques : 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 des cas légers 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 *Clostridium difficile*.

Diarrhée associée à Clostridium difficile : Une diminution de l'acidité gastrique due à n'importe quelle cause, y compris l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par IPP peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales telles que les infections par *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

Un risque accru d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été observé en association avec l'utilisation d'IPP dans plusieurs études observationnelles. Il faut envisager la possibilité d'une ICD ou d'une DACD dans le cadre d'un diagnostic différentiel en présence d'une diarrhée qui ne s'améliore pas. Les facteurs de risque supplémentaires d'une ICD et d'une DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de comorbidités.

Il faut prescrire aux patients un IPP à la plus faible dose possible et pour la plus courte période requise pour l'affection traitée, et il faut procéder à une réévaluation afin de déterminer si la poursuite du traitement par un IPP demeure bénéfique.

Emploi concomitant avec le méthotrexate : Les publications donnent à penser que l'utilisation concomitante d'IPP avec du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite ainsi qu'en prolonger la présence dans le sang, ce qui peut entraîner des effets toxiques causés par le méthotrexate. Une interruption temporaire du traitement par l'IPP peut être envisagée chez certains patients recevant des doses élevées de méthotrexate. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Le dexlansoprazole s'est révélé génotoxique et cancérogène dans le cadre de l'expérimentation animale. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

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 d'APO-DEXLANSOPRAZOLE et de rilpivirine est contre-indiquée en raison d'une exposition nettement réduite à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Atazanavir et nelfinavir : L'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une exposition réduite à l'atazanavir et au nelfinavir (voir la monographie des produits suivants: REYATAZ® et VIRACEPT®).

Si l'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE 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 d'APO-DEXLANSOPRAZOLE ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de REYATAZ®).

Saquinavir : Il faut faire preuve de prudence lorsque APO-DEXLANSOPRAZOLE est administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. La surveillance de l'apparition de toxicités possibles liées 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, est recommandée. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée en tenant compte de l'innocuité chez chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE®).

Endocrinien/métabolisme

Hypomagnésémie : Des cas d'hypomagnésémie, symptomatique et asymptomatique, ont rarement été signalés chez les patients traités par des IPP depuis au moins trois mois, la plupart des cas étant observés après un an de traitement. Les effets indésirables graves signalés sont, entre autres, une tétanie, des arythmies et des crises épileptiques. L'hypomagnésémie peut mener à une hypocalcémie et/ou à une hypokaliémie. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie [et de l'hypocalcémie et/ou de l'hypokaliémie causée(s) par une hypomagnésémie] a nécessité une recharge en magnésium et l'interruption du traitement par des IPP.

Chez les patients qui suivront probablement un traitement prolongé ou chez ceux qui prennent des IPP en association avec des médicaments tels que la digoxine ou des médicaments qui entraînent une hypomagnésémie (p. ex., les diurétiques), les professionnels de la santé pourraient envisager d'évaluer le taux de magnésium avant l'instauration d'un traitement par des IPP et de surveiller périodiquement ce taux. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

L'utilisation chronique d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂) : L'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraver l'absorption de vitamine B₁₂ liée à des protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Gastro-intestinal

L'utilisation prolongée de capsules à action retardée de dexlansoprazole, en particulier si elle dépasse un an, est associée à un risque accru de polypes des glandes fundiques. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Les patients doivent prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

Génito-urinaire

Dans une étude de toxicité d'une année portant sur 30 rats traités avec 50 mg/kg/jour de lansoprazole (soit 13 fois la dose recommandée chez les êtres humains en fonction de leur surface corporelle), on a observé un cas d'adénome à cellules interstitielles du testicule chez un rat. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

Ces changements sont associés à des altérations endocriniennes n'ayant pas encore été observées chez des êtres humains.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une légère insuffisance hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh). Une dose quotidienne maximale de 30 mg devrait être considérée pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune étude n'a été effectuée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

Immunitaire

Réactions cutanées graves : On a signalé des réactions cutanées graves liées à l'utilisation d'IPP, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème polymorphe. Il faut arrêter le traitement par le dexlansoprazole dès les premiers signes ou symptômes de réactions cutanées graves ou d'autres signes d'hypersensibilité et envisager une évaluation plus approfondie. Au moment de la prescription, il faut informer les patients des signes et des symptômes et leur indiquer de les surveiller étroitement à la recherche d'éventuelles réactions cutanées. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).

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 exposée au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par APO-DEXLANSOPRAZOLE. 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 mise en marché](#).

Surveillance et tests de laboratoire

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par dexlansoprazole doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Musculo-squelettique

Fractures : Parmi les études observationnelles publiées, plusieurs suggèrent que le traitement par IPP peut être associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Le risque de fracture était accru chez les patients qui avaient reçu de fortes doses, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples d'IPP à long terme (un an ou plus). Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible. Les patients à risque de fractures ostéoporotiques devraient être traités conformément aux directives de traitement établies. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Rénal

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

Peau

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de capsules de dexlansoprazole à libération retardée chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'une étude bien conçue ou comportant une comparaison appropriée. L'exposition lors d'essais cliniques a été très limitée. APO-DEXLANSOPRAZOLE ne doit pas être administré à des femmes enceintes, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

7.1.2 Allaitement

On ignore encore si, chez l'humain, dexlansoprazole est excrété dans le lait maternel. Cependant, le lansoprazole (le racémate) et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rats. Comme bien des médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on ne doit pas donner APO-DEXLANSOPRAZOLE 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 d'APO-DEXLANSOPRAZOLE.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de capsules de dexlansoprazole à libération retardée chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

APO-DEXLANSOPRAZOLE ne devrait pas être administré aux patients pédiatriques âgés de moins d'un an, car le lansoprazole (le composé racémique) ne s'est pas montré efficace dans le traitement du RGO symptomatique lors d'une étude multicentrique, menée à double insu et contrôlée. De plus, des études de toxicité portant sur le lansoprazole ont montré un épaississement des valvules cardiaques et des modifications osseuses chez de jeunes rats. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile](#).

Enfants (de 12 à 17 ans) : APO-DEXLANSOPRAZOLE est indiqué chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Cette indication est soutenue par des données probantes tirées d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur le dexlansoprazole et menés chez des adultes. Elle est également soutenue par des données supplémentaires concernant son efficacité, son innocuité et sa pharmacocinétique pour le traitement des brûlures d'estomac associées à des symptômes de RGO non érosif, pour guérir tous les stades d'œsophagite érosive et pour maintenir la guérison de l'œsophagite érosive chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#), [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Lors d'études cliniques sur les capsules de dexlansoprazole à libération retardée, 11 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#).

Il faut sopeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré prudemment en respectant les directives établies. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique](#)

et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des adultes ayant reçu de capsules de dexlansoprazole à libération retardée dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo et par comparateur actif étaient les suivants : diarrhée, douleur abdominale, céphalée, nausées, flatulences et constipation. Le profil des effets indésirables observé chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) était comparable à celui observé chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de capsules de dexlansoprazole à libération retardée a été évaluée chez 4 548 patients lors d'études cliniques contrôlées et non contrôlées (30 mg, 60 mg et 90 mg), dont 863 patients traités pendant au moins 6 mois et 282 patients traités pendant une année. Les patients avaient de 18 à 90 ans (âge médian de 48 ans) et étaient composés à 54 % de femmes, 85 % de Caucasiens, 8 % de Noirs, 4 % d'Asiatiques et 3 % d'autres races. Six études cliniques avec répartition aléatoire et contrôlées ont été effectuées sur le traitement de l'œsophagite érosive, sur le traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie et sur le traitement des symptômes de RGO, incluant 896 patients ayant reçu un placebo, 2 621 patients ayant reçues doses de 30 mg ou de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée et 1 363 patients ayant reçu des doses de 30 mg de lansoprazole.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous auraient une relation possible ou certaine avec le traitement par le capsules de dexlansoprazole à libération retardée chez au moins 1 % des patients traités dans des essais cliniques contrôlés avec placebo et avec médicament témoin positif ([Tableaux 1 et 2](#), respectivement). Les chiffres entre parenthèses indiquent le pourcentage des effets indésirables signalés.

Tableau 1 – Incidence des effets indésirables ayant une relation possible ou certaine avec le traitement et ayant été observés lors d'études cliniques contrôlées avec placebo

Systèmes corporels Effets indésirables	Capsules de dextransoprazole à libération retardée 30 mg et 60 mg (N = 1 399) n (%)	Placebo (N = 896) n (%)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	52 (3,7)	17 (1,9)
Douleur abdominale	37 (2,6)	14 (1,6)
Nausées	31 (2,2)	16 (1,8)
Flatulences	25 (1,8)	5 (0,6)
Constipation	15 (1,1)	9 (1,0)
Affections du système nerveux		
Céphalée	31 (2,2)	21 (2,3)

Tableau 2 – Incidence des effets indésirables ayant une relation possible ou certaine avec le traitement et ayant été observés lors d'études cliniques contrôlées avec un médicament témoin actif

Systèmes corporels Effets indésirables	Capsules de dextransoprazole à libération retardée 60 mg et 90 mg (N = 1 374) n (%)	Lansoprazole 30 mg (N = 1 363) n (%)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	44 (3,2)	28 (2,1)
Douleur abdominale	21 (1,5)	19 (1,4)
Nausées	14 (1,0)	18 (1,3)
Affections du système nerveux		
Céphalée	16 (1,2)	19 (1,4)

Lors d'études contrôlées avec placebo, les effets indésirables gastro-intestinaux autres que la constipation ont été plus fréquents avec les capsules de dextransoprazole à libération retardée qu'avec le placebo. Lors d'études contrôlées avec un médicament témoin actif, les cas de diarrhée ont été plus fréquents avec les capsules de dextransoprazole à libération retardée qu'avec le lansoprazole. L'incidence des autres effets indésirables courants a été semblable ou inférieure avec les capsules de dextransoprazole à libération retardée comparativement au placebo et au lansoprazole.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

L'innocuité de capsules de dexlansoprazole à libération retardée a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés menés auprès d'un seul groupe de 166 adolescents âgés de 12 à 17 ans, portant sur le traitement des symptômes du RGO non érosif, sur la guérison de tous les stades d'œsophagite érosive et sur le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive. Voir [14.1 Essais cliniques par indication](#).

Le profil des effets indésirables observé chez le groupe de sujets à l'étude était similaire à celui observé chez des adultes. Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez au moins 5 % des patients étaient les suivants : céphalée, douleur abdominale, diarrhée, rhinopharyngite et douleur oropharyngée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables ont été observés après l'administration de capsules de dexlansoprazole à libération retardée (doses de 30 mg, 60 mg et 90 mg) dans des études contrôlées avec un taux d'incidence inférieur à 1 %, lesquels figurent dans la liste ci-dessous, classée par système corporel :

Affections cardiaques :	angine, arythmie, bradycardie, infarctus du myocarde aigu, œdème, palpitations, tachycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	douleur auriculaire, tintements, vertiges
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	acné, dermatite, éruptions cutanées, érythème, lésions cutanées, prurit, urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein :	dysménorrhée, dyspareunie, ménorragie, troubles menstruels
Affections du rein et des voies urinaires :	dysurie, miction urgente
Affections du système immunitaire :	hypersensibilité
Affections du système nerveux	altération du goût, convulsions, déficience de la mémoire, étourdissements, hyperactivité psychomotrice, migraine, névralgie faciale, paresthésie, tremblements
Affections endocriniennes :	goitre
Affections gastro-intestinales :	bézoard, cloques sur les muqueuses orales, colite microscopique, défécation douloureuse, duodénite, dyspepsie, dysphagie, entérite, éructation, gastrite, gastroentérite, gêne abdominale, gêne anale, hématémèse, hématochésie, hémorragie rectale, hémorroïdes, mauvaise haleine, mucus dans les selles, œsophage de Barrett,

	œsophagite, paresthésie buccale, polype du côlon, polype gastrique, proctite, RGO, sécheresse buccale, selles anormales, sensibilité abdominale, sons intestinaux anormaux, syndrome du côlon irritable, troubles d'hypermotilité gastro-intestinale, troubles de la vidange gastrique, troubles gastro-intestinaux, ulcères et perforation: gastro-intestinales, vomissements
Affections hématologiques et du système lymphatique :	anémie, lymphadénopathie
Affections hépatobiliaires :	cholélithiase, coliques biliaires, hépatomégalie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	arthralgie, arthrite, crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, myalgie
Affections oculaires :	gonflement des yeux, irritation des yeux
Affections psychiatriques :	anxiété, dépression, insomnie, modification de la libido, rêves anormaux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales ::	aspiration, asthme, bronchite, congestion des voies respiratoires, dyspnée, hoquets, hyperventilation, maux de gorge, toux
Affections vasculaires :	bouffées de chaleur, hypertension, thrombose de veine profonde
Analyses de laboratoire :	augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de la gastrine dans le sang, augmentation de la glycémie, augmentation des enzymes ALP, ALT et AST, augmentation des protéines totales, augmentation du potassium dans le sang, augmentation pondérale, augmentation/diminution de bilirubine, diminution du nombre de plaquettes, test de la fonction hépatique anormal
Infections et infestations :	herpès buccal, infection des voies respiratoires supérieures, infections par candida, infection virale, infection vulvo-vaginale, influenza, pharyngite, rhinopharyngite, sinusite
Lésions, intoxications et complications d'interventions :	douleur procédurale, insolation, surdose
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hypercalcémie, hypokaliémie, modification de l'appétit
Troubles généraux et anomalie au site d'administration :	asthénie, douleur, douleur thoracique, frissons, inflammation, inflammation des muqueuses, malaise général, nodule, pyrexie, réaction indésirable au médicament

Autres effets indésirables ayant été signalés après l'administration de capsules de dexlansoprazole à libération retardée (60 mg ou 90 mg) dans le cadre d'une étude à long terme non contrôlée :

anaphylaxie, hallucinations auditives, lymphome à cellules B, bursite, obésité centrale, cholécystite aiguë, diminution du taux d'hémoglobine, déshydratation, diabète sucré, dysphonie, épistaxis, folliculite, goutte, zona, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypothyroïdisme, augmentation des neutrophiles, diminution des MCHC, neutropénie, affection des tissus mous buccaux, ténésme rectal, syndrome des jambes sans repos, somnolence, thrombocythémie, amygdalite.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Divers effets indésirables ont été signalés durant la surveillance post-commercialisation de capsules de dextansoprazole à libération retardée. Puisque ces effets sont déclarés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec une exposition possible au médicament.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :	Surdité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	éruptions généralisées, vascularite leucocytoclastique
Affections du rein et des voies urinaires :	insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle
Affections du système immunitaire :	choc anaphylactique (nécessitant une intervention d'urgence), dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson (SJS), lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)†, nécrolyse épidermique toxique (NET) (parfois mortelle), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) (parfois mortel), pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), érythème polymorphe
Affections du système nerveux	accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral
Affections gastro-intestinales:	colite microscopique, œdème buccal, pancréatite, polypes des glandes fundiques†
Affections hématologiques et du système lymphatique :	anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique
Affections hépatobiliaires :	hépatite liée au médicament
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	ostéoporose et fractures ostéoporotiques
Affections oculaires :	vision trouble
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	œdème pharyngien, serrement de la gorge
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hypocalcémie*, hypokaliémie*, hypomagnésémie, hyponatrémie
Troubles généraux et anomalie	œdème facial

au site d'administration** :

* Pourrait être liée à la présence d'hypomagnésémie.

† Pour en savoir plus, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

** Voir aussi les affections du système immunitaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le dexlansoprazole est largement métabolisé dans le foie par oxydation, réduction et formation subséquente de conjugués de sulfate, de glucuronides et de glutathion en métabolites inactifs. Les métabolites oxydatifs sont formés par le système enzymatique du cytochrome (CYP), y compris l'hydroxylation principalement par le CYP2C19, et l'oxydation du sulfone par le CYP3A4. Des études cliniques sur les interactions médicamenteuses avec le diazépam, la phénytoïne et la théophylline ont montré que l'exposition générale à ces médicaments n'était pas modifiée. Les résultats combinés de ces études sur les interactions semblent indiquer que l'administration de doses orales multiples de dexlansoprazole MR une fois par jour n'a pas d'effet sur l'activité enzymatique du CYP2C19, du CYP2C9 ou du CYP1A2 chez l'humain. Les résultats d'une étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec le clopidogrel ont indiqué que l'administration de doses multiples avec les capsules de dexlansoprazole à 60 mg n'a pas réduit de manière significative l'activité antiplaquettaire du clopidogrel. En outre, des doses orales multiples de dexlansoprazole MR en capsules de 90 mg n'ont pas modifié la pharmacocinétique et l'activité anticoagulante de la warfarine. Le dexlansoprazole entraîne l'inhibition prolongée de la sécrétion d'acide gastrique. Le dexlansoprazole peut donc interférer avec l'absorption des médicaments lorsque le pH gastrique est un déterminant important de la biodisponibilité (p. ex. les esters de l'ampicilline, la digoxine, les sels de fer et le kétoconazole).

Autre : De façon générale, le traitement quotidien conjointement à la prise d'un bloquant quelconque de l'acide sur une longue période (p. ex. pendant plus de trois ans) peut donner lieu à une malabsorption de la cyanocobalamine consécutive à une hypochlorhydrie ou à une achlorhydrie. Des publications faisant état de rares cas de carence en cyanocobalamine liés à des traitements inhibiteurs de l'acide, il faut envisager une telle éventualité en présence de symptômes cliniques apparentés.

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 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antirétroviraux	É	↓ rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	<p>Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux.</p> <p><i>Rilpivirine</i> : L'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE et de rilpivirine est contre-indiquée en raison d'une exposition nettement réduite à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique.</p> <p>Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.</p> <p><i>Atazanavir</i> : L'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ®).</p> <p><i>Nelfinavir</i> : L'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE avec le nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec le nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) [voir la monographie de VIRACEPT®].</p> <p><i>Saquinavir</i> : Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'APO-DEXLANSOPRAZOLE avec le saquinavir, et il convient de surveiller le patient et de possiblement réduire la dose de saquinavir en</p>

Nom du médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>raison de l'augmentation de l'exposition au saquinavir et du risque de toxicités liées au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE®).</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec 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 clinique important	<p>L'administration concomitante du dexlansoprazole et du clopidogrel chez des sujets sains n'a entraîné aucun effet important sur le plan clinique en ce qui a trait à l'exposition au métabolite actif du clopidogrel ou à l'activité inhibitrice des plaquettes du clopidogrel. Aucun ajustement posologique du clopidogrel n'est nécessaire lorsque le produit est administré en concomitance avec la dose approuvée d'APO-DEXLANSOPRAZOLE.</p> <p>Le clopidogrel est en partie métabolisé en son métabolite actif par le CYP2C19. Une étude a été menée chez des sujets sains qui étaient des métaboliseurs rapides du CYP2C19. Dans le cadre de cette étude, du clopidogrel à 75 mg était administré seul uniquement ou en concomitance avec les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg (n = 40) pendant une période de 9 jours. L'ASC moyenne du métabolite actif du clopidogrel a été réduite d'environ 9 % (le rapport ASC moyen était de 91 %, IC à 90 % : 86-97 %) lorsque les capsules de dexlansoprazole à libération retardée étaient administrées en concomitance, comparativement à l'administration du clopidogrel seul.</p> <p>Les paramètres pharmacodynamiques ont également été évalués et ceux-ci montraient que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite</p>

Nom du médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			par l'adénosine-diphosphate [ADP] à 5 mcm) était liée au changement du niveau d'exposition au métabolite actif du clopidogrel. La signification clinique de cette observation n'est pas claire.
Antiacides	É	Dans les études ayant porté sur la prise concomitante de sucralfate et de lansoprazole : ASC ↓, C _{max} ↓	Aucune étude formelle sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec les capsules de dexlansoprazole à libération retardée et desantiacides. Des études sur les interactions médicament-médicament ont été effectuées avec le racémate lansoprazole et des antiacides. L'administration simultanée de lansoprazole avec de l'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium ou du magaldrate produit des pics plasmatiques plus bas, sans cependant réduire significativement la biodisponibilité. Des antiacides peuvent donc être utilisés simultanément, au besoin. Au cours d'essais cliniques, des antiacides ont été administrés conjointement au lansoprazole en capsules à libération retardée. Dans une étude croisée à dose unique, lorsque 30 mg de lansoprazole ont été administrés conjointement à un gramme de sucralfate à des volontaires sains, l'absorption du lansoprazole a été retardée et sa biodisponibilité a été réduite. La valeur de l'ASC (aire sous la courbe) du lansoprazole a été réduite de 17 % et la valeur C _{max} a été réduite de 21 %. Dans une étude semblable, lorsqu'une dose de 30 mg de lansoprazole a été administrée conjointement à 2 grammes de sucralfate, les valeurs de l'ASC et de la C _{max} du lansoprazole ont été respectivement réduites de 32 % et de 55 %. Lorsque la dose de lansoprazole a été administrée 30 minutes avant la dose de sucralfate, la valeur de la C _{max} a été réduite de seulement 28 % et aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la valeur de l'ASC du lansoprazole. Par conséquent, le lansoprazole doit être

Nom du médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			administré au moins 30 minutes avant le sucralfate. Il est probable que des résultats semblables seraient obtenus avec les capsules de dexlansoprazole à libération retardée.
Méthotrexate	É	-	Des rapports de cas, des études publiées portant sur la pharmacocinétique au sein d'une population et des analyses rétrospectives donnent à penser que l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ainsi qu'en prolonger la présence dans le sang. Toutefois, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi concomitant avec le méthotrexate.
Tacrolimus	É	↑ des concentrations de tacrolimus dans le sang entier	L'administration concomitante de dexlansoprazole et du tacrolimus peut faire augmenter les taux de tacrolimus dans le sang total, particulièrement chez des patients transplantés qui métabolisent peu ou moyennement le CYP2C19.
Théophylline	EC	Aucun effet clinique n'a été établi	Même si une étude sur l'utilisation concomitante de théophylline et de dexlansoprazole n'a révélé aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie de la théophylline, les patients prenant simultanément les deux médicaments devraient surveiller leur concentration de théophylline.

Nom du médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	É, EC	↑ RNI et TP	Lors d'une étude chez 20 sujets sains, la coadministration de 90 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée une fois par jour pendant 11 jours et d'une dose orale unique de 25 mg de warfarine le jour 6 n'a pas produit de différences significatives dans la pharmacocinétique de la warfarine ou le rapport normalisé international (RNI) comparativement à l'administration de la warfarine avec un placebo. Cependant, une augmentation du RNI et du temps d'action de la prothrombine (TP) a été signalée chez des patients recevant des IPP et de la warfarine en concomitance. Chez les patients recevant simultanément des IPP et de la warfarine, il peut être nécessaire de surveiller le RNI et le temps d'action des prothrombines, afin de détecter une augmentation de ceux-ci.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; RNI = rapport normalisé international

Médicaments ayant une pharmacocinétique d'absorption dépendante du pH

Il est théoriquement possible qu'APO-DEXLANSOPRAZOLE nuise à l'absorption d'autres médicaments avec lesquels le pH gastrique est un facteur important de biodisponibilité orale (p. ex., esters d'ampicilline, digoxine, sels de fer, kétoconazole).

Interactions avec le cytochrome P450

Les capsules de dexlansoprazole à libération retardée sont partiellement métabolisées par le CYP2C19 et le CYP3A4. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#).

Des études *in vitro* ont démontré que le dexlansoprazole ne devrait normalement pas inhiber les isoformes CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 et 3A4. Par conséquent, aucune interaction clinique pertinente avec des médicaments métabolisés par ces enzymes CYP ne devrait se produire. De plus, des résultats d'études *in vivo* indiquent que les capsules de dexlansoprazole à libération retardée ne modifient pas la pharmacocinétique de la phénytoïne (substrat du CYP2C19) ou de la théophylline (substrat du CYP1A2) administrée en concomitance. Les génotypes du CYP1A2 chez les sujets participant à une étude portant sur les interactions médicamenteuses en présence de théophylline n'ont pas été déterminés. Bien que les résultats d'études *in vitro* indiquent que les capsules de dexlansoprazole à libération retardée pourraient inhiber CYP2C19 *in vivo*, les résultats d'une étude menée *in vivo* évaluant les interactions médicamenteuses et portant principalement sur les

métaboliseurs intermédiaires et puissants du CYP2C19 ont montré que les capsules de dexlansoprazole à libération retardée ne modifie pas la pharmacocinétique du diazépam (substrat du CYP2C19).

9.5 Interactions médicament-aliment

APO-DEXLANSOPRAZOLE peut être pris sans égard à la nourriture ou l'heure d'administration. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des médicaments à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par APO-DEXLANSOPRAZOLE doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Voir [10.2 Pharmacodynamie](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-DEXLANSOPRAZOLE est un IPP supprimant la sécrétion d'acidité gastrique par une inhibition spécifique de la pompe (H⁺, K⁺)-ATPase dans les cellules pariétales gastriques. En agissant spécifiquement sur la pompe à protons, les capsules de dexlansoprazole à libération retardée bloque l'étape finale du processus de production d'acide.

10.2 Pharmacodynamie

Activité antisécrétoire : Les effets de l'administration unquotidienne pendant cinq jours de capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg (n = 20) ou du lansoprazole à 30 mg (n = 23) sur le pH intragastrique de 24 heures ont été évalués dans une étude croisée à doses multiples menée chez des sujets sains². Les résultats sont résumés dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4 – Effet sur le pH intragastrique pendant 24 heures le 5^e jour après administration de capsules de dexlansoprazole à libération retardée ou du lansoprazole

Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg	Lansoprazole 30 mg
pH intragastrique moyen	
4,55*	4,13

Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg	Lansoprazole 30 mg
% du temps avec pH intragastrique > 4 (heures)	
71* (17 heures)	60 (14 heures)

* Valeur p < 0,05 par rapport au lansoprazole.

Chez les animaux de laboratoire, le dexlansoprazole a été plus efficace que le lansoprazole pour faire cesser la sécrétion basale et stimulée d'acide gastrique dans cinq études ayant porté sur des rats de Sprague-Dawley (SD) dont le sphincter pylorique avait fait l'objet d'une stimulation. Dans les études sur la sécrétion basale, la sécrétion stimulée par histamine 2HCl, par chlorure de bétanéchole, par pentagastrine et par 2-désoxy-D-glucose, le lansoprazole a affiché des valeurs d'efficacité respective égales à 63 %, 50 %, 83 %, 31 % et 63 % de l'efficacité observée avec le dexlansoprazole. Le lansoprazole s'est avéré moins efficace avec une valeur d'efficacité à seulement 45 % de celle correspondant au dexlansoprazole après une sécrétion stimulée par histamine d'acide gastrique chez des chiens mâles (avec des sacs Heidenhain).

Propriétés pharmacodynamiques : Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à une diminution de la sécrétion d'acide. De plus, le taux de CgA augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Cette interruption permet au taux de CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les effets de capsules de dexlansoprazole à libération retardée sur les concentrations de gastrinesérique ont été évalués chez environ 3 460 patients lors d'essais cliniques qui ont duré jusqu'à 8 semaines et chez 1 025 patients pendant 6 à 12 mois. Durant le traitement par les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg et à 60 mg, les concentrations moyennes de gastrine à jeun ont augmenté par rapport à la valeur initiale de référence. En général, chez les patients traités pendant plus de 6 mois, les taux moyens de gastrinesérique ont augmenté durant les trois premiers mois de traitement, puis sont demeurés stables durant les autres mois du traitement. Moins d'un mois après la fin du traitement, les niveaux moyens de gastrine sériquesont retournés aux niveaux antérieurs au traitement.

Effets sur les cellules de type entérochromaffine (cellules enterochromaffin-like [ECL]) : Aucun cas d'hyperplasie des cellules ECL n'a été signalé dans les échantillons de biopsie gastrique obtenus chez 857 patients traités par les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg, à 60 mg ou à 90 mg pendant une période allant jusqu'à 12 mois. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

Les résultats de trois études ont révélé que le dexlansoprazole a été plus efficace que le lansoprazole pour supprimer la formation de lésions et de lésions des voies digestives chez des rats mâles de Sprague-Dawley. Dans des études sur les lésions des muqueuses gastriques induites par

indométhacine, sur les lésions des muqueuses duodénales induites par mépirizole et sur l'œsophagite peptique, le lansoprazole a affiché des valeurs d'efficacité respectives égales à 30 %, 29 % et 37 % de l'efficacité observée avec le dexlansoprazole.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude a été réalisée pour évaluer la capacité de capsules de dexlansoprazole à libération retardée à prolonger l'intervalle QT/QT_c chez des sujets adultes sains. Des doses de 90 mg et de 300 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée n'ont pas retardé la repolarisation cardiaque par rapport au placebo. Le groupe recevant un médicament témoin positif (moxifloxacine) a produit des intervalles QT/QT_c maximum et pondérés dans le temps plus élevés (statistiquement significatifs) comparativement au placebo.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) chez des sujets adultes sains le 5e jour après administration de capsules de dexlansoprazole à libération retardée

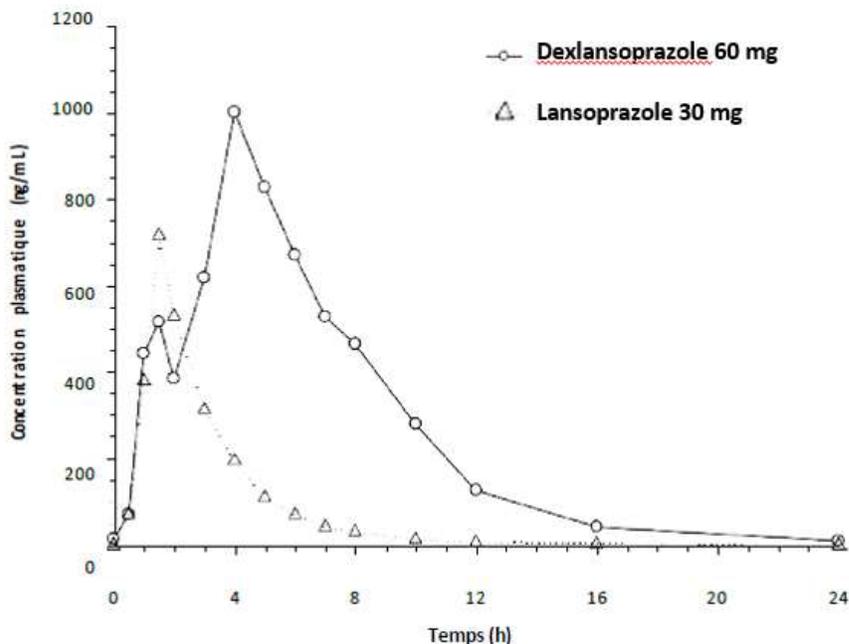
Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^b (h)	T _{1/2} ^a (h)	ASC ₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V _z /F
30	658 (40 %) (N = 44)	4,98 (0,98-7,98) (N = 44)	1,49 (N = 43)	3 275 (47 %) (N = 43)	11,4 (48 %) (N = 43)	25,7 (49 %) (N = 43)
60	1 397 (51 %) (N = 79)	4 (1-12) (N = 79)	1,54 (N = 73)	6 529 (60 %) (N = 73)	11,6 (46 %) (N = 41)	33,8 (89 %) (N = 41)

^a Moyenne harmonique

^b Médiane (min.-max.)

Le dexlansoprazole a une demi-vie d'élimination d'environ 1 à 2 heures chez des sujets sains (voir [Tableau 5](#)) et chez des patients présentant des symptômes de RGO. Aucune accumulation de dexlansoprazole n'est observée après plusieurs doses quotidiennes de capsules de dexlansoprazole à libération retardée de 30 mg ou de 60 mg. La formulation de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, qui emploie la technologie de double libération retardée (DUAL DELAYED RELEASE), résulte en un profil de concentration plasmatique dans le temps qui comprend deux pics distincts : le premier pic est observé 1 à 2 heures après administration, alors que le deuxième pic est observé après 4 à 5 heures (voir [Figure 1](#)).

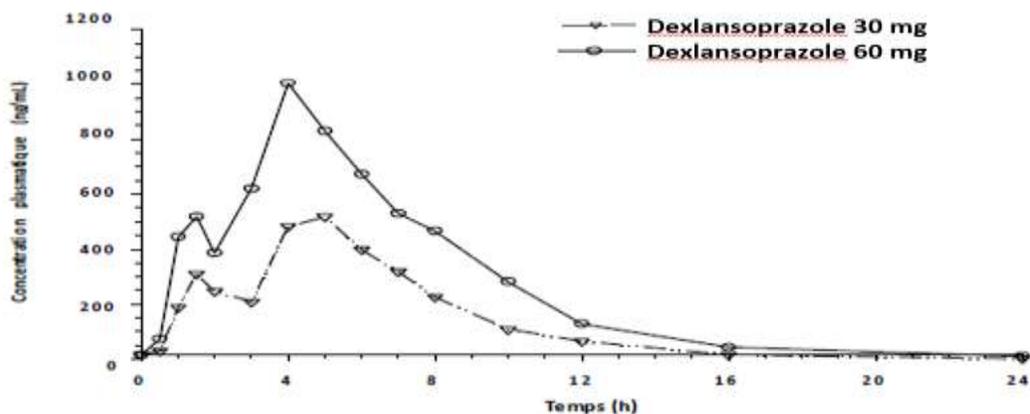
Figure 1 – Profil de concentration plasmatique moyenne dans le temps du dexlansoprazole après administration de dexlansoprazole à 60 mg ou du lansoprazole à 30 mg à raison d'une dose orale par jour pendant 5 jours à des sujets adultes sains



Absorption :

Après l'administration orale de capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg ou à 60 mg à des sujets sains, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de dexlansoprazole ont augmenté de façon quasi proportionnelle à la dose (voir Figure 2).

Figure 2 – Concentration plasmatique moyenne de dexlansoprazole – Profil dans le temps le 5e jour après l'administration orale de dexlansoprazole à des sujets adultes sains



Distribution :

La liaison du dexlansoprazole aux protéines plasmatiques a été de 96,1 % à 98,8 % chez des sujets sains, et était indépendante de la concentration (0,01 à 20 mcg/mL). Le volume apparent de distribution (V_z/F) après plusieurs doses administrées à des patients souffrant de RGO symptomatique était de 40,3 L.

Métabolisme :

Le dexlansoprazole est métabolisé dans une large mesure dans le foie par oxydation, réduction et formation subséquente de conjugués de sulfate, de glucuronide et de glutathione en métabolites inactifs. Des métabolites oxydatifs sont formés par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP), notamment une hydroxylation principalement par CYP2C19 et une oxydation en sulfone par CYP3A4.

Le CYP2C19 est un enzyme polymorphique hépatique qui présente trois phénotypes métaboliseurs des substrats du CYP2C19 : des métaboliseurs puissants (*1/*1), des métaboliseurs intermédiaires (*1/mutant) et des métaboliseurs médiocres (mutant/mutant). Une exposition systémique au dexlansoprazole est généralement plus élevée avec les métaboliseurs intermédiaires et médiocres. Le dexlansoprazole est le principal composant circulant dans le plasma, quel que soit le statut du métaboliseur du CYP2C19. Avec les métaboliseurs du CYP2C19 intermédiaires et puissants, les principaux métabolites plasmatiques sont le 5-hydroxy-dexlansoprazole et son conjugué de glucuronide, alors qu'avec les métaboliseurs du CYP2C19 médiocres, le dexlansoprazole sulfone est le principal métabolite plasmatique.

Élimination :

Après l'administration de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, le dexlansoprazole n'est pas excrété dans l'urine sous forme inchangée. Après l'administration de [¹⁴C] dexlansoprazole à 6 hommes sains, environ 50,7% (écart-type [É-T] de 9,0 %) de la radioactivité administrée ont été excrétés dans l'urine et 47,6 % (É-T de 7,3 %) ont été excrétés dans les selles. L'élimination apparente (CL/F) chez les sujets sains était respectivement de 11,4 à 11,6 L/h, après l'administration quotidienne d'une dose de 30 ou de 60 mg pendant 5 jours.

Effet des aliments :

APO-DEXLANSOPRAZOLE peut être pris indépendamment des repas. Lors d'études visant à mesurer les effets de la consommation d'aliments chez des sujets sains recevant les capsules de dexlansoprazole à libération retardée, l'augmentation de la valeur de la C_{max} a varié de 12 % à 55 % et l'augmentation de la valeur de l'ASC a augmenté de 9 % à 37 % dans diverses conditions d'alimentation par rapport au jeûne. Cependant, aucune différence significative au niveau du pH intragastrique n'a été observée. Une autre étude a révélé que l'administration de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée avant la consommation d'un petit-déjeuner, d'un déjeuner, d'un dîner ou d'une collation de soirée n'avait pas d'effet sur l'exposition au dexlansoprazole ni d'effet clinique significatif sur le contrôle du pH intragastrique pendant 24 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

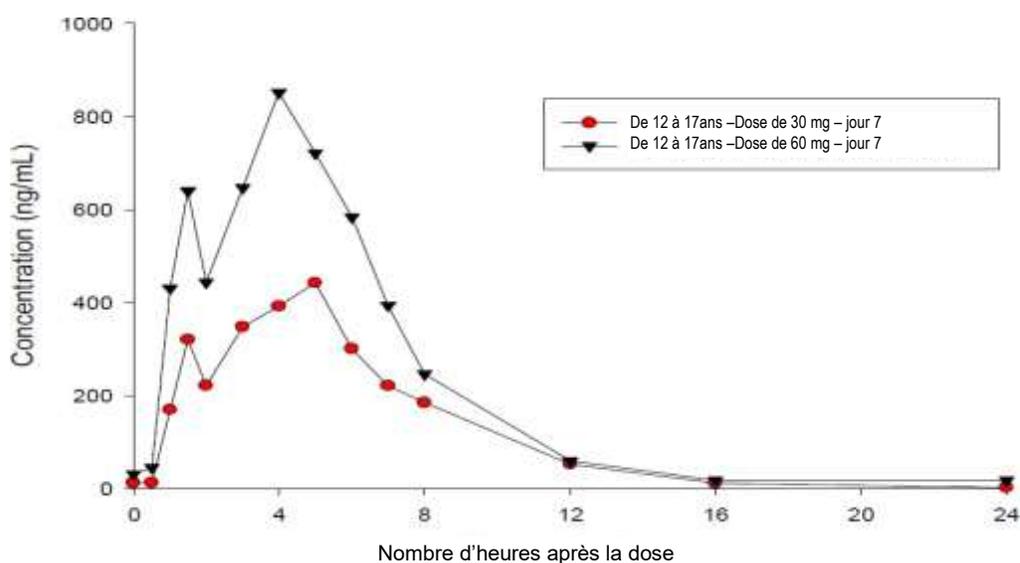
- **Enfants** : Lors d'une étude réalisée chez 36 adolescents âgés de 12 à 17 ans et souffrant de RGO symptomatique, les paramètres pharmacocinétiques du dexlansoprazole (voir Figure 3 et Tableau 6) observés chez ces sujets étaient similaires à ceux observés chez des adultes en bonne santé (voir Figure 2 et Tableau 5). Chez ces adolescents, les valeurs moyennes de la C_{max} , de l'ASC et de la CL/F du dexlansoprazole correspondaient chez l'adulte, aux valeurs moyennes suivantes, comprises respectivement entre 81 et 105 %, 78 et 88 % et 112 et 132 %.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant de RGO symptomatique le 7^e jour après administration de capsules de dexlansoprazole à libération retardée une fois par jour pendant 7 jours

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	ASC _r (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
30 (N = 17)	691 (53 %)	2 886 (47 %)	12,8 (48 %)
60 (N = 18)	1 136 (51 %)	5 120 (58 %)	15,3 (49 %)

Remarque : aire sous la courbe concentration-temps pendant la période entre les doses (ASC_r)

Figure 3 – Concentration plasmatique moyenne de dexlansoprazole – Profil dans le temps après administration univoquotidienne de capsules dexlansoprazole dosées à 30 mg ou à 60 mg pendant 7 jours à des adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant de RGO symptomatique



La pharmacocinétique du dexlansoprazole chez les patients de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

- **Personnes âgées** : Lors d'une étude réalisée chez 12 hommes et 12 femmes en bonne santé ayant reçu une seule dose orale de 60 mg de dexlansoprazole, la demi-vie d'élimination terminale de capsules de dexlansoprazole à libération retardée était statistiquement beaucoup plus longue chez les personnes âgées que chez des sujets plus jeunes (respectivement 2,23 heures et 1,5 heure). De plus, le dexlansoprazole a entraîné une exposition systémique (ASC) plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (34,5 % plus élevée). Ces différences n'étaient pas cliniquement significatives. Il a donc été établi qu'aucune adaptation posologique n'était nécessaire chez les patients d'âge gériatrique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).
- **Sexe** : Lors d'une étude réalisée chez 12 hommes et 12 femmes en bonne santé ayant reçu une seule dose orale de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, les femmes ont affiché une exposition systémique (ASC) plus élevée que les hommes (42,8 % plus élevée). Il a été établi qu'aucune adaptation de la dose n'était nécessaire en fonction du sexe des patients.
- **Insuffisance hépatique** : Lors d'une étude chez 12 patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et ayant reçu une seule dose orale de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, l'exposition plasmatique (ASC) du dexlansoprazole lié et non lié a été près de deux fois supérieure dans le groupe avec insuffisance hépatique comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette différence d'exposition n'était pas due à une différence de liaison des protéines au sein des deux groupes. Aucune adaptation posologique d'APO-DEXLANSOPRAZOLE n'est nécessaire chez les patients ayant une légère insuffisance hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh). Une dose de 30 mg d'APO-DEXLANSOPRAZOLE devrait être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- **Insuffisance rénale** : Le dexlansoprazole est métabolisé dans une large mesure dans le foie en métabolites inactifs et aucune substance parente n'est retrouvée dans l'urine après une dose orale de dexlansoprazole. Par conséquent, la pharmacocinétique du dexlansoprazole ne devrait pas être modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, mais aucune étude n'a été effectuée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante 15°C à 30°C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

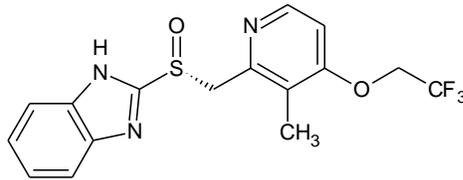
Substance pharmaceutique

Nom commun : Dexlansoprazole

Nom chimique : (1S)-2-[[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole;

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S, 369,36 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le dexlansoprazole est une poudre blanche à brune.

Le dexlansoprazole se dissout librement dans le diméthylformamide, le méthanol, le dichlorométhane, l'éthanol et l'acétate d'éthyle. Il est très légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'hexane.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Guérison de l'œsophagite érosive chez des adultes

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des adultes dans les essais cliniques sur la guérison de l'œsophagite érosive

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
T-EE04-084	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée: 60 mg 1 f.p.j., 90 mg 1 f.p.j., orale Lansoprazole à libération retardée : 30 mg 1 f.p.j., orale 4 ou 8 semaines	2 038	47,5 (18 à 87) ans	Sujets de sexe masculin et féminin
T-EE04-085	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée: 60 mg 1 f.p.j., 90 mg 1 f.p.j., orale Lansoprazole à libération retardée : 30 mg 1 f.p.j., orale 4 ou 8 semaines	2 054	47,9 (18 à 90) ans	Sujets de sexe masculin et féminin

Abréviation: f.p.j. = fois par jour

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude: Deux études avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées avec un médicament témoin actif ont été menées dans plusieurs centres pendant 8 semaines chez des patients ayant reçu un diagnostic d'œsophagite érosive confirmé par endoscopie. La gravité de la maladie a été classée selon le système de classification de Los Angeles (grades A-D). Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des trois groupes de traitement suivants : une dose quotidienne de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, une dose quotidienne de 90 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, une dose quotidienne de 30 mg de lansoprazole. Au total, 4 092 patients de 18 à 90 ans (âge médian de 48 ans) ont participé à l'étude, dont 54 % de sujets de sexe masculin. Les races étaient réparties de la façon suivante : 87 % de Caucasiens, 5 % de Noirs et 8 % d'autres races. Selon la classification de Los Angeles, 71 % des patients souffraient d'une œsophagite érosive de grade A ou B

(légère) et 29 % des patients souffraient d'une œsophagite érosive de grade C ou D (modérée ou sévère) avant le traitement.

Résultats des études : Selon la méthode d'analyse des tables de vie, après 8 semaines de traitement, les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg a guéri 92,3 % à 93,1 % des patients, contre un taux de guérison de 86,1 % à 91,5 % pour le lansoprazole en capsules de 30 mg. La non-infériorité a été démontrée dans les deux études. Des tests de log-rang n'ont pas permis d'établir une supériorité statistique.

Les estimations des taux bruts ont pris en compte les patients dont la guérison de leur œsophagite érosive n'a pas été documentée par endoscopie et qui ont arrêté le traitement prématurément sans avoir été guéris. Selon les estimations des taux bruts, les taux de guérison après 4 semaines (secondaire) et après 8 semaines (primaire) ont été plus élevés avec les capsules de dexlansoprazole à libération retardée qu'avec le lansoprazole (Tableau 8). Après la période de 8 semaines des deux études, les résultats du traitement par les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg n'étaient pas inférieurs à ceux du traitement par le lansoprazole 30 mg. La supériorité statistique de capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg sur le lansoprazole 30 mg a été établie dans la première étude, mais n'a pas été répliquée dans la deuxième.

Tableau 8– Taux de guérison des œsophagites érosives chez des adultes, tous grades

Étude	Nombre de patients (N)	Groupe de traitement (dose quotidienne)	Semaine 4 % de guérison	Semaine 8 % de guérison ^a	(IC à 95 %) pour la différence de traitement (Capsules de dexlansoprazole à libération retardée– Lansoprazole) après 8 semaines	Valeur-p Semaine 8
1	639	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg	66,2	85,3	(2,17; 10,48) ^b	0,004*
	656	Lansoprazole 30 mg	64,8	79,0		
2	657	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg	69,7	86,9	(-1,45; 6,14) ^b	0,234
	648	Lansoprazole 30 mg	65,4	84,6		

IC = Intervalle de confiance

^a Critère d'efficacité primaire selon la méthode d'analyse du taux brut

^b Non-infériorité démontrée comparativement au lansoprazole

* Statistiquement significatif

Dans la première étude, les taux de guérison après 8 semaines selon la table de vie chez les patients souffrant d'œsophagite érosive modérée ou sévère ont atteint 88,9 % avec les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg et 74,5 % avec le lansoprazole à 30 mg. La différence était statistiquement significative ($p = 0,011$). Dans la deuxième étude, les taux de guérison après 8 semaines selon la table de vie ont atteint 87,6 % avec les capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg et 87,7 % avec le lansoprazole 30 mg, soit une différence qui n'était pas statistiquement significative.

Les taux de guérison bruts après 8 semaines chez les patients qui souffraient d'œsophagite érosive modérée ou sévère sont présentés au [Tableau 9](#).

Tableau 9 – Taux de guérison après 8 semaines, œsophagite érosive modérée ou sévère chez des adultes

Étude	Nombre de patients (N)	Groupe de traitement (dose quotidienne)	Semaine 8 % de guérison	Valeur-p Semaine 8
1	182	Dexlansoprazole 60 mg	79,7	0,002*
	200	Lansoprazole 30 mg	65,0	
2	194	Dexlansoprazole 60 mg	77,8	0,768
	190	Lansoprazole 30 mg	78,9	

^a Taux de guérison établis selon la méthode d'analyse du taux brut

* Statistiquement significatif

Dexlansoprazole à 90 mg a été étudié et n'a pas présenté un avantage clinique supplémentaire par rapport à dexlansoprazole à 60 mg.

Traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie chez des adultes

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des adultes dans les essais cliniques sur le traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
T-EE05-135	Étude à répartition aléatoire, à	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée: 30 mg 1 f.p.j.,	445	49 (18 à 85) ans	Sujets de sexe masculin

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	double insu, contrôlée par placebo	60 mg 1 f.p.j., orale Placebo : 1 f.p.j., orale 6 mois			et féminin

Abréviation: f.p.j. = fois par jour

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude: Une étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a été menée dans plusieurs centres chez des patients dont l'œsophagite érosive a été traitée avec succès et dont la guérison a été confirmée par endoscopie. L'étude visait à évaluer le maintien de la guérison et de l'absence de symptômes pendant une période de six mois avec l'administration d'une dose quotidienne de 30 mg ou de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, avec un groupe témoin recevant un placebo. Au total, 445 patients âgés de 18 à 85 ans (âge médian de 49 ans) ont participé à l'étude, dont 52 % étaient des femmes. Les races étaient réparties de la façon suivante : 90 % de Caucasiens, 5 % de Noirs et 5 % d'autres races.

Résultats de l'étude : Selon la méthode des tables de vie, après 6 mois, les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg et à 60 mg a démontré des taux statistiquement significatifs plus élevés de non-récidive de l'œsophagite érosive guérie (respectivement 74,9 % et 82,5 %) comparativement au traitement avec placebo (27,2 %) [$p < 0,00001$].

Selon les estimations des taux bruts, 66,4 % des patients traités par les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg ou à 60 mg ont maintenu leur guérison pendant une période de six mois, contre 14,3 % des patients ayant reçu un placebo ($p < 0,00001$) [Tableau 11].

Tableau 11 – Taux de non-récidive des œsophagites érosives guéries chez des adultes après 6 mois

Nombre de patients (N) ^b	Groupe de traitement (dose quotidienne)	Taux de non-récidive
125	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg	66,4*
119	Placebo	14,3

^a Sur la base des estimations des taux bruts, on a considéré que les patients n'ayant pas présenté de rechute documentée par endoscopie et ayant arrêté le traitement prématurément avaient rechuté.

^b Patients ayant subi au moins une endoscopie après le début de l'étude.

* Statistiquement significatif par rapport au placebo.

En ce qui concerne les patients ayant souffert d'une œsophagite érosive plus sévère (grades C ou D) avant leur guérison, les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg et à 60 mg ont également produit des taux statistiquement significatifs plus élevés de non-récidive pendant 6 mois comparativement au placebo (selon la méthode des tables de vie). Comparativement à l'analyse des taux bruts, les tendances des résultats étaient semblables à celles obtenues avec la méthode des tables de vie.

Les groupes de capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg et 60 mg ont affiché des pourcentages statistiquement supérieurs ($p < 0,00001$) de périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac et de nuits sans brûlures d'estomac pendant la période de traitement, comparativement au placebo (voir [Tableau 12](#) et [13](#)).

Tableau 12 – Pourcentage médian de périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac dans le cadre de l'étude sur le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive chez des adultes

Groupe de traitement (dose quotidienne)	N	Périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac (% médian)
Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg	132	96,1*
Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg	147	90,9*
Placebo	141	28,6

* Statistiquement significatif par rapport au placebo ($p < 0,00001$)

Tableau 13 – Pourcentage médian de nuits sans brûlures d'estomac dans le cadre de l'étude sur le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive chez des adultes

Groupe de traitement (dose quotidienne)	N	Nuits sans brûlures d'estomac (% médian)
Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg	132	98,9*
Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg	147	96,2*
Placebo	140	71,7

* Statistiquement significatif par rapport au placebo ($p < 0,00001$)

Dans une seconde étude (N = 451) sur les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg et à 90 mg comparativement à un placebo, les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg a affiché des résultats semblables à ceux de la première étude concernant la non-récidive de l'œsophagite érosive guérie et le soulagement des brûlures d'estomac. Les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 90 mg n'a pas présenté d'avantages cliniques supplémentaires par rapport à les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg.

RGO symptomatique chez des adultes

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des adultes dans les essais cliniques sur le traitement du RGO symptomatique non érosif

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
T-GD05-137	Étude multicentrique, avec répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et avec groupes parallèles (3 groupes)	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée: 30 mg 1 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j., orale Placebo: 1 f.p.j., orale 4 semaines	947	48 (18 à 86) ans	Sujets de sexe masculin et féminin

Abréviation: f.p.j. = fois par jour

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude: Une étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo réalisée pendant 4 semaines dans plusieurs centres chez des patients ayant reçu le diagnostic de RGO symptomatique, principalement sur la base des symptômes qu'ils présentaient ([Tableau 14](#)). Ces patients qui avaient indiqué que les brûlures d'estomac étaient leur principal symptôme, souffraient de brûlures d'estomac depuis au moins 6 mois, avaient eu des symptômes de brûlure d'estomac au cours des 4 à 7 jours précédant immédiatement la répartition aléatoire et n'avaient pas présenté une œsophagite érosive (confirmé par endoscopie). Cependant, il est possible que ces critères d'inclusion n'aient pas exclu certains patients dont les symptômes n'étaient pas causés par un problème d'acidité. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement suivants : une dose quotidienne de 30 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée, une dose quotidienne de 60 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée et une dose quotidienne de placebo. Au total, 947 patients âgés de 18 à 86 ans (âge médian de 48 ans) ont participé à l'étude, dont 71 % de femmes. Les races étaient réparties de la façon suivante : 82 % de Caucasiens, 14 % de Noirs et 4 % d'autres races.

Résultats de l'étude : Les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg a affiché un pourcentage statistiquement significatif plus élevé de jours avec périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac et un pourcentage supérieur de nuits sans brûlures d'estomac comparativement au placebo, selon le journal quotidien des patients sur 4 semaines (voir [Tableau 15](#)). Les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 60 mg a été étudié et n'a pas présenté d'avantages cliniques supplémentaires par rapport à les capsules de dexlansoprazole à libération retardée à 30 mg.

Tableau 15 – Pourcentages médians d'élimination des brûlures d'estomac durant le traitement de 4 semaines dans l'étude sur le RGO symptomatique chez des adultes

N	Groupe de traitement (dose quotidienne)	Périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac (%)	Nuits sans brûlures d'estomac (%)
312	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg	54,9*	80,8*
310	Placebo	18,5	51,7

* Statistiquement significatif par rapport au placebo, $p < 0,00001$

Au cours des 4 semaines de traitement, un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu 30 mg de capsules de dexlansoprazole à libération retardée ont eu des périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

Guérison de l'œsophagite érosive et maintien de la guérison de l'œsophagite érosive chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans

Tableau 16 – Résumé des caractéristiques démographiques des adolescents dans les essais cliniques sur la guérison de l'œsophagite érosive et le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TAK-390MR_207	Guérison : étude multicentrique, ouverte, non comparative, avec doses multiples Traitement d'entretien : étude multicentrique, avec répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles et doses multiples	Guérison (8 semaines) : Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 60 mg 1 f.p.j., orale Traitement d'entretien (16 semaines) : Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg 1 f.p.j., orale Placebo 1 f.p.j., orale	Guérison : 62 Traitement d'entretien : 51	15 (12 à 17) ans	Sujets de sexe masculin et féminin

Abréviation: f.p.j. = fois par jour

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude: Dans le cadre d'une étude multicentrique de 24 semaines, 62 adolescents âgés de 12 à 17 ans, ayant des antécédents connus de RGO depuis au moins 3 mois et ayant reçu un diagnostic d'œsophagite érosive confirmé par endoscopie ont été traités par 60 mg de dexlansoprazole par jour pendant 8 semaines (étude de phase de guérison ouverte menée auprès d'un seul groupe de traitement). Ils ont ensuite reçu un traitement d'entretien pendant 16 semaines (étude avec répartition au hasard, à double insu, contrôlée par placebo) ([Tableau 16](#)). Chez les patients de cette étude, dont 61 % étaient de sexe masculin, l'âge médian était de 15 ans. Au total, 96,8 % des patients présentaient une œsophagite érosive, cette dernière était légère (de grade A ou B), selon la classification de Los Angeles, et chez 3,2 % des patients, elle était modérée ou sévère (grade C ou D).

Résultats de l'étude : Parmi les 62 patients inscrits à l'étude clinique de phase de guérison, 58 ont poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 8 et 51 avaient connu une guérison à la semaine 8. Cela correspond à un taux de guérison à la semaine 8 de 82,3 % pour les 62 patients inscrits à l'étude et de 87,9 % pour les 58 patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 8.

Après les 8 premières semaines de traitement, 51 patients ayant reçu un diagnostic d'œsophagite érosive confirmé par endoscopie ont été répartis au hasard pour recevoir soit 30 mg de dexlansoprazole, soit le placebo, une fois par jour pendant 16 semaines supplémentaires afin d'évaluer le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive. Au total, 38 patients ont terminé la phase de l'étude sur le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive. Chez les patients ayant reçu 30 mg de dexlansoprazole, 82 % (81,8 %) ont maintenu leur guérison pendant une période de traitement de

quatre mois, comme l'a confirmé le suivi endoscopique. Chez les patients ayant reçu le placebo, le taux de maintien de la guérison était de 58,3 % (voir [Tableau 17](#)).

Tableau 17– Maintien de la guérison de l'œsophagite érosive après 16 semaines chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans

N	Groupe de traitement (dose quotidienne)	Taux de non-récidive (%)
22	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée 30 mg	81,8
24	Placebo	58,3

Au cours des 16 semaines de la période de l'étude portant sur le maintien de la guérison, le pourcentage médian de périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac était de 86,6 % chez le groupe recevant 30 mg de dexlansoprazole, comparativement à 68,1 % chez celui recevant le placebo.

RGO symptomatique non érosif chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans

Tableau 18 – Résumé des caractéristiques démographiques des adolescents dans les essais cliniques sur le RGO symptomatique non érosif

No d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TAK-390MR_206	Étude multicentrique, ouverte, non comparative, avec doses multiples	Capsules de dexlansoprazole à libération retardée: 60 mg 1 f.p.j., orale 4 semaines	104	15 (12 à 17) ans	Sujets de sexe masculin et féminin

Abbréviation: f.p.j. = fois par jour

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude: Dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique, non contrôlée et menée auprès d'un seul groupe de traitement, 104 adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant de RGO symptomatique non érosif ont reçu, une fois par jour, 30 mg de dexlansoprazole pendant 4 semaines ([Tableau 18](#)). Les patients avaient des antécédents connus de RGO symptomatique depuis au moins 3 mois avant la sélection, avaient eu des symptômes de brûlure d'estomac au cours d'au moins 3 des 7 jours ayant précédé la sélection et ne présentaient aucune œsophagite érosive (confirmé par endoscopie). Le groupe était composé de sujets âgés de 12 à 17 ans (âge médian de 15 ans) et de sexe féminin à 70 %.

Résultats de l'étude: Au cours des 4 semaines de traitement, le pourcentage médian de patients ayant eu des périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac était de 47,3 %.

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité quant à la guérison de l'œsophagite érosive, au maintien de la guérison de l'œsophagite érosive et au traitement du RGO symptomatique non érosif chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans n'ont pas été très différents de ceux observés chez les adultes.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu, à deux traitements, à deux séquences, avec double permutation, en groupes parallèles et en quatre périodes, comparant APO-DEXLANSOPRAZOLE en capsules à 60 mg (Apotex Inc.) et PrDEXILANT^{MD} en capsules à 60 mg (Takeda Canada Inc.) a été menée auprès de sujets adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 76 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Dexlansoprazole (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/ml)	8 971,82 11 115,94 (66,16)	9 431,06 11 444,42 (64,17)	95,1	91,4 – 99,1
ASC _{-I} (ng·h/ml)	9 265,84 11 842,26 (74,71)	9 710,18 12 237,76 (71,95)	95,4	91,7 – 99,3
C _{max} (ng/mL)	1 602,12 1 813,31 (47,68)	1 327,35 1 453,61 (43,42)	120,7	113,8 – 128,0
T _{max} ³ (h)	5,75 (3,00 – 12,00)	6,00 (1,00 – 9,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	3,09 (63,99)	3,69 (151,88)		

¹ Capsules APO-DEXLANSOPRAZOLE (dexlansoprazole), 60 mg (Apotex Inc.).

² Capsules DEXILANT^{MD} (dexlansoprazole), 60 mg (Takeda Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique et avec permutation comparant APO-DEXLANSOPRAZOLE en capsules à 60 mg (Apotex Inc.) et DEXILANT^{MD} en capsules à 60 mg (Takeda Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins nourris (repas riche en matières grasses et en calories) et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative chez 40 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Dexlansoprazole (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/ml)	12 342,44 15 981,32 (71,70)	10 331,85 13 517,45 (73,74)	119,5	114,7 – 124,4
ASC _{-I} (ng·h/ml)	13 330,01 18 571,17 (81,55)	10 938,54 15 173,81 (82,50)	121,9	117,1 – 126,8
C _{max} (ng/mL)	2 213,25 2 371,87 (36,82)	1 811,18 1 973,78 (38,88)	122,2	115,1 – 129,8
T _{max} ³ (h)	8,00 (5,00 – 16,00)	7,50 (5,00 – 12,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	3,60 (88,23)	3,32 (75,75)		

¹ Capsules APO-DEXLANSOPRAZOLE (dexlansoprazole), 60 mg (Apotex Inc.).

² Capsules DEXILANT^{MD} (dexlansoprazole), 60 mg (Takeda Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Études multidoses: Une étude de toxicité orale d'une durée de treize semaines a été réalisée chez des rats Wistar. Les animaux ont reçu 5, 15 ou 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole ou 50 mg/kg/jour de lansoprazole. Une augmentation du poids de l'estomac de cause pharmacologique a été observée avec toutes les doses de dexlansoprazole et de lansoprazole. Les seules manifestations histologiques attribuées à un traitement par le produit testé sont l'éosinophilie des cellules adénomorphes gastriques avec des doses de 15 et de 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole et de 50 mg/kg/jour de lansoprazole, ainsi qu'une légère hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires du foie avec des doses de 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole et de lansoprazole.

Lors d'une étude de toxicité orale de treize semaines chez des chiens, les animaux ont reçu 5, 15 ou 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole ou 50 mg/kg/jour de lansoprazole. L'exposition systémique au dexlansoprazole a généralement été plus élevée chez les animaux ayant reçu 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole que chez ceux ayant reçu la même dose de lansoprazole. Les effets du dexlansoprazole et du lansoprazole administrés à raison de 50 mg/kg/jour ont été essentiellement les

mêmes. Une augmentation du poids de l'estomac de cause pharmacologique a été observée avec 15 et 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole, ainsi qu'avec 50 mg/kg/jour de lansoprazole. Les seules manifestations histologiques attribuées à un traitement par le produit testé sont la vacuolation de cellules pariétales et/ou la nécrose de cellules uniques et une légère accumulation de bile dans les canaux hépatocellulaires.

Le niveau d'exposition sans effet indésirable observé (NESEAO) avec le dexlansoprazole était de 15 mg/kg/jour chez les rats et de 5 mg/kg/jour chez les chiens.

Cancérogénicité : Le lansoprazole est un mélange racémique de R- et S-énantiomères. Après l'administration du lansoprazole à des êtres humains et à des animaux, le principal composant circulant dans le plasma est le dexlansoprazole, le R-énantiomère du lansoprazole. Par conséquent, le potentiel cancérigène du dexlansoprazole a été évalué à partir des études existantes sur le lansoprazole. Lors de deux études de cancérogénicité d'une durée de 24 mois, des rats de Sprague-Dawley ont reçu oralement du lansoprazole à raison de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de 1 à 40 fois l'exposition sur la base de la surface corporelle (en mg/m²) d'une personne de 50 kg de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²) en tenant compte que la dose recommandée de lansoprazole chez l'humain est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a produit une hyperplasie des cellules ECL gastriques liée à la dose et des tumeurs carcinoïdes à cellules ECL chez les rats mâles et femelles. Voir [10.2 Pharmacodynamie](#).

Chez les rats des deux sexes, le lansoprazole a également augmenté l'incidence de la métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique. Chez les rats mâles, le lansoprazole a produit une augmentation des adénomes à cellules interstitielles du testicule liée à la dose. L'incidence de ces adénomes chez les rats ayant reçu de 15 à 150 mg/kg/jour (4 à 40 fois la dose de lansoprazole recommandée pour les êtres humains en fonction de leur surface corporelle) a dépassé le faible taux d'incidence de fond (plage = 1,4 à 10 %) pour cette souche de rats. Dans une étude de toxicité d'une année portant sur 30 rats traités avec 50 mg/kg/jour de lansoprazole (soit 13 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle), on a observé un cas d'adénome à cellules interstitielles du testicule chez un rat.

Dans une étude de cancérogénicité d'une durée de 24 mois, des souris CD-1 ont reçu oralement du lansoprazole à raison de 15 à 60 mg/kg/jour, soit de 2 à 80 fois la dose recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle. Le lansoprazole a produit une incidence accrue, liée à la dose, d'hyperplasies des cellules ECL gastriques. Le lansoprazole a également induit une faible incidence, non liée à la dose, de tumeurs carcinoïdes dans la muqueuse gastrique dans plusieurs groupes de dosage (une souris femelle dans le groupe de 15 mg/kg/jour, une souris mâle dans le groupe de 150 mg/kg/jour, ainsi que 2 mâles et 1 femelle dans le groupe de 300 mg/kg/jour). Il a également produit une incidence accrue de tumeurs du foie (adénome et carcinome hépatocellulaires). Les incidences de tumeurs chez les souris mâles ayant reçu 300 et 600 mg/kg/jour de lansoprazole (soit de 40 à 80 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle) et chez les souris femelles ayant reçu 150 à 600 mg/kg/jour de lansoprazole (soit de 20 à 80 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle) ont dépassé les plages d'incidence normale chez des témoins

historiques pour cette souche de souris. Des adénomes de « rete testis » ont été observés chez les souris mâles ayant reçu 75 à 600 mg/kg/jour de lansoprazole (soit 10 à 80 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle).

Génotoxicité : Le dexlansoprazole a fait l'objet d'un test d'Ames, lequel a été positif. Dans un test d'aberration chromosomique *in vitro* utilisant des cellules pulmonaires de hamster chinois, le dexlansoprazole a produit un résultat considéré comme positif (équivoque), car le pourcentage des cellules touchées a légèrement augmenté sans cependant atteindre le critère préétabli de réponse positive. Le dexlansoprazole a fait l'objet d'un test *in vivo* de micronucleus sur des souris, lequel a produit un résultat négatif.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Une étude de toxicité embryo-fœtale réalisée chez des lapines gravides qui ont reçu du dexlansoprazole par voie orale à des doses atteignant 30 mg/kg/jour (soit environ 9 fois la dose maximale de dexlansoprazole recommandée pour les êtres humains en fonction de leur surface corporelle [60 mg]) a révélé que l'exposition augmentait avec la dose et qu'il n'y avait aucune différence importante au niveau des effets toxiques entre le dexlansoprazole et de lansoprazole. Des mères qui ont reçu les deux produits testés ont présenté des effets transitoires sur la consommation d'aliments, le poids corporel et le volume des matières fécales. Aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction ni d'anomalie fœtale reliée aux produits testés n'a été observé avec les produits testés. L'incidence de talus non ossifié a augmenté avec l'administration de 30 mg/kg/jour de dexlansoprazole et de lansoprazole. Le niveau d'exposition sans effet indésirable observé (NESEAO) de toxicité générale du dexlansoprazole chez les mères était de 3 mg/kg/jour. Pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction, le NESEAO était supérieur ou égal à 30 mg/kg/jour. En ce qui concerne le développement embryo-fœtal, le NESEAO était de 10 mg/kg.

Des études de reproduction réalisées chez des rates enceintes ayant reçu oralement du lansoprazole à des doses atteignant 150 mg/kg/jour (soit 40 fois la dose recommandée pour les êtres humains en fonction de leur surface corporelle) et chez des lapines gravides ayant reçu le lansoprazole par voie orale à des doses atteignant 30 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose recommandée pour les êtres humains en fonction de leur surface corporelle) n'ont révélé aucune preuve de perte de fertilité ou de dommages aux fœtus attribuables au lansoprazole.

Données de toxicité chez les jeunes animaux : Lors d'une étude menée chez de jeunes rats, des effets indésirables sur la croissance et le développement des os ainsi que sur les valvules cardiaques ont été observés lorsque les doses de lansoprazole étaient supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Une étude de 8 semaines portant sur la toxicité de doses orales et comportant une phase de rétablissement de 4 semaines a été menée chez de jeunes rats qui ont reçu de 40 à 500 mg/kg/jour de lansoprazole entre le 7^e et le 62^e jour suivant leur naissance (période équivalant environ entre la naissance et l'âge de 14 ans chez l'humain).

Un épaississement des valvules cardiaques est survenu lorsque la dose de lansoprazole était de 500 mg/kg/jour, ce qui équivaut (selon l'ASC) à une exposition au dexlansoprazole environ 3 à 5 fois plus

importante que celle prévue pour les enfants de moins de 12 ans. Aucun épaissement des valvules cardiaques n'a été observé à la dose directement inférieure (250 mg/kg/jour) ou aux autres doses inférieures. Les observations se sont rapprochées d'une réversibilité après une période de rétablissement sans médicament de 4 semaines.

Dans une étude de 13 semaines portant sur l'évaluation de la toxicité de doses intraveineuses de lansoprazole chez des rats adolescents (dont l'âge équivaut à 12 ans environ chez l'humain), aucun effet sur les valvules cardiaques n'a été observé à des expositions générales similaires à celles de l'étude de 8 semaines portant sur la toxicité de doses orales chez de jeunes rats (nouveau-nés).

Dans le cadre de l'étude de 8 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 10^e jour suivant la naissance (âge équivalent à celui du nouveau-né humain). À la fin du traitement, les signes indiquant une croissance altérée à une dose d'au moins 100 g/kg/jour incluaient 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 recevant une dose de 500 mg/kg/jour. Les effets associés au retard de croissance ont perduré jusqu'à la fin de la phase de rétablissement de 4 semaines. Aucune donnée n'a été recueillie sur de plus longues périodes.

Lors d'une étude de suivi de la toxicité sur le développement, des doses de lansoprazole de 250 ou de 500 mg/kg/jour ou une combinaison de ces deux doses ont été administrées par voie orale à de jeunes rats (12 rats par groupe posologique) sur une période de 4 ou de 8 semaines à partir du 7^e jour (âge équivalent à celui du nouveau-né humain), du 14^e jour (âge équivalent à 1 an environ chez l'humain) ou du 21^e jour (âge équivalent à 2 ans environ chez l'humain) suivant leur naissance.

Des signes de toxicité (gain pondéral moyen plus faible et épaissement des valvules cardiaques) ont été observés chez presque tous les groupes posologiques de jeunes rats. La fréquence de l'épaississement des valvules cardiaques était de 2/12, 5/12 et 0/12, respectivement, chez les jeunes rats dont le traitement (500 mg/kg/jour de lansoprazole durant 4 semaines) a commencé au 7^e, au 14^e ou au 21^e jour suivant leur naissance. La fréquence de l'épaississement des valvules cardiaques chez les sujets ayant reçu 500 mg/kg/jour de lansoprazole durant 8 semaines à partir du 7^e, du 14^e ou du 21^e jour suivant leur naissance était de 2/12, 7/12 et 1/12, respectivement.

En raison du fort taux de mortalité chez les sujets du groupe ayant reçu 500 mg/kg/jour de lansoprazole à partir du 14^e jour de vie (9 mâles sur 24 ont été trouvés morts et 12 mâles sur 24 ont été euthanasiés entre leur 18^e et leur 21^e jour de vie), la dose a été réduite à 250 mg/kg/jour. La fréquence de l'épaississement des valvules cardiaques chez les jeunes rats recevant 250 mg/kg/jour (dose équivalant [selon l'ASC] à une exposition au dexlansoprazole environ 2 fois plus importante que celle prévue pour les enfants de moins de 12 ans) était de 2/12 (traitement de 4 semaines) et de 1/11 (traitement de 8 semaines) chez les sujets ayant commencé leur traitement au 14^e jour suivant leur naissance. Des cas d'épaississement des valvules cardiaques ont été observés dans presque tous les groupes posologiques. Les jeunes rats âgés de moins de 21 jours (âge équivalent à 2 ans environ chez l'humain) se sont montrés plus susceptibles de présenter un épaissement des valvules cardiaques.

On ignore si l'épaississement des valvules cardiaques observé dans ces études est pertinent pour les enfants de moins de 12 ans; il ne l'est toutefois pas pour les enfants de 12 ans et plus.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. DEXILANT®; (dexlansoprazole, capsules (à libération retardée), 30 mg et 60 mg), numéro de contrôle de la présentation: 266967, Monographie de produit, Takeda Canada Inc.; Date de révision: 30 mars 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-DEXLANSOPRAZOLE

Capsules à action retardée de dexlansoprazole

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-DEXLANSOPRAZOLE** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-DEXLANSOPRAZOLE**.

Pourquoi APO-DEXLANSOPRAZOLE est-il utilisé?

APO-DEXLANSOPRAZOLE est utilisé chez les patients âgés de 12 ans et plus pour :

- aider à guérir la gorge :
 - lésions causées par l'acide qui remonte de l'estomac à la gorge (œsophagite érosive par reflux).
 - aider à maintenir la guérison de la gorge.
- soulager les symptômes du reflux gastro-œsophagien (RGO), comme :
 - les brûlures d'estomac le jour et la nuit.
 - la sensation de brûlure, le goût amer et les éructations.

Comment APO-DEXLANSOPRAZOLE agit-il?

APO-DEXLANSOPRAZOLE est ce que l'on appelle un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Les IPP agissent en réduisant la quantité d'acide qui est produite par votre estomac.

APO-DEXLANSOPRAZOLE capsules à action retardée contient des microgranules entérosolubles, soit de tout petits comprimés qui, en se dissolvant, libèrent le médicament. Les microgranules commencent à libérer le médicament entre environ 2 et 4 heures après la prise et sont conçues pour continuer à agir tout au long de la journée.

Quels sont les ingrédients dans APO-DEXLANSOPRAZOLE?

Ingrédients médicinaux : dexlansoprazole.

Ingrédients non médicinaux :

Acide méthylarsonique et copolymère du méthacrylate de méthyle, Bleu FD&C n° 1, cellulose

microcristalline, citrate d'éthyle, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, méglumine, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, rouge FD&C n° 40, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

APO-DEXLANSOPRAZOLE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Capsules de 30 mg ou de 60 mg.

Ne prenez pas APO-DEXLANSOPRAZOLE si :

- Vous êtes allergique à APO-DEXLANSOPRAZOLE ou à l'un de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients dans APO-DEXLANSOPRAZOLE?**).
- Vous prenez actuellement un médicament appelé rilpivirine.

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

- si vous prenez d'autres médicaments (voir **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-DEXLANSOPRAZOLE**);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter;
- si vous présentez des signes d'un faible taux de magnésium dans l'organisme (hypomagnésémie), avec des symptômes tels que :
 - des battements de cœur rapides ou irréguliers (palpitations);
 - des symptômes cérébraux comme des étourdissements, des convulsions;
 - des symptômes musculaires comme des secousses, des crampes, des spasmes (tétanie).
- si vous devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

Autres mises en garde à connaître :

Informez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants avant de prendre APO-DEXLANSOPRAZOLE :

- une perte de poids inexplicable;
- une diarrhée grave ou persistante;
- des vomissements récurrents;
- des vomissements de sang;
- des selles noirâtres;
- de la fatigue (anémie);
- de la difficulté à avaler.

APO-DEXLANSOPRAZOLE peut soulager vos symptômes liés au reflux acide, mais vous pourriez encore avoir de graves problèmes d'estomac. Parlez à votre médecin si vos symptômes persistent.

Vous devez prendre APO-DEXLANSOPRAZOLE exactement tel que prescrit. Vous prendrez la plus petite dose possible pour votre traitement et pendant le plus court laps de temps nécessaire. Si vous avez des préoccupations au sujet de votre traitement, parlez-en à votre médecin.

Selon l'affection dont vous êtes atteint, votre médecin peut vous dire d'utiliser ce type de médicament (inhibiteur de la pompe à protons) pendant une période plus longue.

L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons pendant de longues périodes (tous les jours pendant un an ou plus) peut accroître le risque de subir une fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre médecin.

L'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la pompe à protons peut nuire à l'absorption de la vitamine B₁₂ provenant de l'alimentation. Cette malabsorption peut entraîner une carence en vitamine B₁₂ dans votre organisme. Parlez-en avec votre médecin.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-DEXLANSOPRAZOLE :

- ampicilline;
- atazanavir;
- digoxine;
- sels de fer;
- kétoconazole;
- méthotrexate;
- nelfinavir;
- saquinavir/ritonavir;
- sucralfate;
- tacrolimus;
- théophylline;
- warfarine.

Comment prendre APO-DEXLANSOPRAZOLE :

- Évitez d'écraser ou de mâcher les capsules ou les granules.
- Prenez APO-DEXLANSOPRAZOLE à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture. Vous pouvez :
 - Avaler la capsule entière, avec de l'eau;
 - Ou, si vous avez de la difficulté à avaler les capsules, vous pouvez les ouvrir et ingérer le contenu avec de la compote de pommes ou de l'eau selon les indications suivantes :

Compote de pommes :

Les capsules APO-DEXLANSOPRAZOLE peuvent être ouvertes et le contenu saupoudré sur une cuillerée à table de compote de pommes. Avaler immédiatement. Les granules ne doivent pas être mâchés.

Eau dans une seringue orale :

1. Ouvrir la capsule et mettre les granules dans un contenant propre avec 20 mL d'eau.
2. Aspirer le mélange d'eau et de granules dans une seringue orale.
3. Agiter doucement la seringue et administrer le mélange dans la bouche immédiatement. Ne pas garder le mélange d'eau et de granules pour une utilisation ultérieure.
4. Remplir de nouveau la seringue avec 10 mL d'eau et agiter doucement. Administrer l'eau dans la bouche.
5. Répéter l'étape 4.

Eau par sonde nasogastrique : Si vous avez une sonde nasogastrique (de taille 16 Fr ou supérieure)

1. Ouvrir la capsule et mettre les granules dans un contenant propre avec 20 mL d'eau.
2. Aspirer le mélange d'eau et de granules dans une seringue munie d'un embout de cathéter.
3. Agiter doucement la seringue et la raccorder à la sonde nasogastrique. Administrer immédiatement le mélange dans l'estomac au moyen de la sonde nasogastrique. Ne pas garder le mélange d'eau et de granules pour une utilisation ultérieure.
4. Remplir de nouveau la seringue avec 10 mL d'eau, agiter doucement et rincer la sonde nasogastrique avec de l'eau.
5. Répéter l'étape 4.

Dose habituelle :

La dose recommandée n'est pas la même pour toutes les indications. Votre médecin vous aura indiqué quelle dose vous devez prendre selon l'affection dont vous êtes atteint. Suivez à la lettre les instructions de votre médecin.

Affection	Dose chez l'adulte ou chez l'adolescent	Fréquence	Durée du traitement
Guérison d'une œsophagite érosive	60 mg	Une fois par jour	Jusqu'à 8 semaines
Maintien de la guérison de l'œsophagite érosive	30 à 60 mg	Une fois par jour	<u>Adultes :</u> Jusqu'à 6 mois <u>Adolescents (12 à 17 ans) :</u> Jusqu'à 4 mois
Symptômes du RGO non érosi	30 mg	Une fois par jour	4 semaines

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-

DEXLANSOPRAZOLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Si c'est presque l'heure de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-DEXLANSOPRAZOLE?

Comme tous les médicaments, APO-DEXLANSOPRAZOLE peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires graves sont peu fréquents. La liste d'effets secondaires ci-dessous ne comprend pas tous ceux susceptibles de survenir pendant la prise d'APO-DEXLANSOPRAZOLE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- constipation;
- diarrhée;
- flatulences;
- maux de tête;
- nausées;
- maux d'estomac.

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

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

Vos symptômes pourraient s'aggraver après l'arrêt de la prise de votre médicament, car la production d'acide par votre estomac pourrait augmenter.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) : Les symptômes incluent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre, une douleur ou une sensibilité abdominale.			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) : Si vous prenez ou avez pris récemment des antibiotiques et que vous présentez une diarrhée, communiquez avec votre médecin, même si la diarrhée est relativement légère.		✓	
Convulsions ou crises épileptiques.			✓
Problèmes de foie (hépatite ou cholestase) : Les symptômes incluent une urine foncée et des selles pâles, le jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), une douleur gastrique.		✓	
Colite microscopique (inflammation de l'intestin) : Les symptômes incluent une diarrhée liquide chronique, une douleur abdominale, des crampes ou ballonnements, une perte de poids, des nausées, l'évacuation incontrôlable des selles, des signes de déshydratation, dont les suivants : soif intense, envies fréquentes d'uriner, urine foncée, fatigue, étourdissements, confusion. Les symptômes de colite microscopique peuvent apparaître et disparaître fréquemment. Si vous présentez une diarrhée liquide depuis plus que quelques jours, communiquez avec votre médecin.	✓		
Réactions cutanées graves : Éruption cutanée pouvant entraîner la formation de cloques, une desquamation ou des saignements 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 présenter de la fièvre, des frissons, des douleurs			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
corporelles, un essoufflement ou une hypertrophie des ganglions lymphatiques.			
Réactions cutanées graves : Les symptômes incluent une éruption cutanée étendue, des démangeaisons ou de l'urticaire, la desquamation de la peau et des ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Néphrite tubulo-interstitielle (problèmes de reins) : Envie moins fréquente d'uriner, présence de sang dans l'urine.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

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

Entreposage :

Conservez APO-DEXLANSOPRAZOLE à la température ambiante, entre 15°C et 30°C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-DEXLANSOPRAZOLE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1- 800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par : Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 07 juin 2023